

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS (FACHINFORMATION)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Prodafem® 10 mg - Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 10 mg Medroxyprogesteronacetat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 110 mg Lactose-Monohydrat und 2 mg Saccharose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten.

Weiß, rund und konvex mit Bruchrille auf der einen und Prägung „UPJOHN 50“ auf der anderen Seite. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Diagnostische Anwendung bei sekundärer Amenorrhoe
- Dysfunktionelle (anovulatorische) uterine Blutungen hervorgerufen durch hormonelle Störungen, jedoch ohne pathologische Veränderungen
- Klimakterisches Syndrom in Kombination mit Östrogenen in der Menopause/Postmenopause
- Behandlung der Endometriose

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Diagnostische Anwendung bei sekundärer Amenorrhoe

5 - 10 mg täglich durch 10 Tage.

Gestagen-induzierte Entzugsblutungen sollten 3 - 7 Tage nach Absetzen des Präparates auftreten. Dies setzt einen physiologischen Ablauf der vorausgegangenen (östrogengesteuerten) Proliferation des Endometriums voraus. In diesem Fall ist die Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Endometrium Achse intakt.

Dysfunktionelle (anovulatorische) uterine Blutungen

5 - 10 mg täglich durch 10 Tage.

Das Ausmaß der Blutungen wird im Laufe der Behandlung graduell bis zu deren Beendigung reduziert. Die Gestagen-Entzugsblutung setzt innerhalb von 3 - 7 Tagen nach Absetzen der Therapie ein. Eine Wiederholung der zehntägigen Behandlung mit 5 - 10 mg MPA/Tag kann ab dem 16. Zyklustag begonnen und während der 2 - 3 folgenden Zyklen durchgeführt werden. Danach ist zu überprüfen, inwieweit das Zustandsbild normalisiert ist.

Klimakterisches Syndrom

5 - 10 mg MPA täglich durch mindestens 10 Tage.

Sequentielle Gestagengabe:

Einnahmebeginn ist der 16. Tag eines 25-tägigen Östrogen-Behandlungszyklus. Die Gestagen-Entzugsblutung sollte 3 bis 7 Tage nach Beendigung der Prodafem-Therapie einsetzen.

Intermittierende Östrogentherapie:

Die Prodafemgabe erfolgt mindestens während der letzten 10 Tage der 25-tägigen Östrogenbehandlung.

Kontinuierliche Östrogengabe:

Die Prodafemgabe erfolgt mindestens während der ersten 10 Tage des Kalendermonats.

Kontinuierliche Gestagengabe:

Die sequentielle MPA-Gabe ist vorzuziehen.

Bei Patientinnen, die keine Menstruation mehr wünschen, kann MPA in Kombination mit Östrogenen durchgehend verabreicht werden.

Therapie der Endometriose

3 x täglich 10 mg MPA während 90 aufeinander folgenden Tagen. Einnahmebeginn ist der erste Zyklustag. Bei ca. 30 – 40 % der Patientinnen können leichte Zwischenblutungen auftreten, eine zusätzliche hormonelle Behandlung ist jedoch nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche bis 18 Jahre

Für die genannten Anwendungsgebiete liegen keine Erfahrungen vor. Es können daher keine Dosisempfehlungen gegeben werden.

Leberinsuffizienz

Der Einfluss einer bestehenden Leberkrankheit auf die Pharmakokinetik von MPA wurde in klinischen Studien nicht untersucht. Allerdings wird MPA fast ausschließlich über Metabolisierung in der Leber ausgeschieden und Steroidhormone werden bei Patientinnen mit schwerer Leberinsuffizienz unter Umständen nur schlecht metabolisiert (**siehe Abschnitt 4.3 – Gegenanzeigen**).

Niereninsuffizienz

Der Einfluss einer bestehenden Nierenkrankheit auf die Pharmakokinetik von MPA wurde in klinischen Studien nicht untersucht.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen mit etwas Flüssigkeit, unabhängig von den Mahlzeiten.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bestätigte oder vermutete Schwangerschaft
- Vaginalblutungen unbekannter Genese
- schwere Leberfunktionsstörungen
- bekanntes oder vermutetes Mamma- oder Genitalkarzinom
- Verhaltener Abort
- Thrombophlebitis
- thromboembolische Erkrankungen (wie z.B. Myokardinfarkt, koronare Herzerkrankung, Schlaganfall und Venenthrombose)
- cerebrale Apoplexie
- Porphyrie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei einer Östrogen/Gestagen-Kombinationstherapie in der Postmenopause sollte die kleinste wirksame Dosis und kürzeste Behandlungsdauer angestrebt werden, die für das Erreichen des Behandlungsziels beim kleinstmöglichen Risiko für die Patientin notwendig sind. Der Gesamtzustand der Patientin sollte in regelmäßigen Abständen neu überprüft werden.

- Unerwartete Vaginalblutungen während der Behandlung sollten untersucht werden.
- Da Progestagene zu einer geringen Wasserretention führen können, bedürfen Zustände, die dadurch beeinflusst werden können, wie z.B. Epilepsie, Migräne, Asthma oder Nierendysfunktion, einer sorgfältigen Beobachtung.
- Patientinnen, die in der Vergangenheit mit Antidepressiva behandelt wurden, sollten während einer Behandlung mit MPA regelmäßig kontrolliert werden.
- Bei einigen Patientinnen kann die Verabreichung von MPA die Glucosetoleranz reduzieren. Besondere Vorsicht ist geboten bei Patientinnen mit Diabetes.
- Wenn histologische Proben vom endometrischen oder endozervikalen Gewebe entnommen werden, sollte der Pathologe über die MPA-Behandlung informiert werden.
- Der Pathologe soll darüber informiert werden, dass die Verwendung von MPA die Konzentration von folgenden endokrinen Biomarkern reduzieren kann:
 - a. Plasma-Urinsteroide (z.B. Cortisol, Östrogen, Pregnanediol, Progesteron, Testosteron)
 - b. Plasma-Uriningonadotropine [z.B. LH (Luteinisierendes Hormon) und FSH (Follikelstimulierendes Hormon)]
 - c. Globuline mit Bindung an Sexualhormone
- Bei Einsetzen akuter Sehbehinderung, Proptosis, Diplopie oder migräneartigen Kopfschmerzen muss eine ophthalmologische Untersuchung die Anwesenheit von Papillenödemen oder retinalen vaskulären Läsionen ausschließen, bevor die Medikation weitergeführt wird.
- Ein kausaler Zusammenhang von MPA mit dem Auslösen von thrombotischen oder thromboembolischen Störungen konnte zwar nicht festgestellt werden, eine Behandlung mit MPA wird allerdings bei Patientinnen mit venösen Thromboembolien in der Anamnese nicht empfohlen. Es wird empfohlen, MPA bei Patientinnen abzusetzen, die unter Behandlung mit MPA venöse Thromboembolien zeigen (**siehe Abschnitt 4.3. - Gegenanzeigen**).

Andere Dosierungen von oralen konjugierten Östrogenen mit Medroxyprogesteronacetat oder andere Kombinationen und Dosisformen einer Hormontherapie wurden in der sogenannten Women's Health Initiative (WHI) Study (**siehe Abschnitt 5.1 – Pharmakodynamische Eigenschaften, Klinische Studien, Women's Health Initiative Studie**) nicht untersucht und aufgrund des Fehlens vergleichbarer Daten ist anzunehmen, dass die Risiken in diesen Fällen ähnlich sind.

Anamnese und allgemeine Untersuchungen

Vor jeder Hormontherapie soll eine vollständige medizinische und familiäre Krankengeschichte mit besonderem Augenmerk auf Blutdruck, Brust- und Beckenorgane, Abdomen und Zytodiagnostik der Zervix erhoben werden. Kontrolluntersuchungen sind während der gesamten Behandlungsdauer durchzuführen und sollten betreffend Art und Frequenz den individuellen Erfordernissen angepasst werden.

Eine Schwangerschaft muss ausgeschlossen sein.

Mit Ausnahme einer Endometriose in der Anamnese wird es nicht empfohlen, Patientinnen, die keinen intakten Uterus mehr haben, Gestagen als Zusatzmedikation zu verabreichen.

Brustkrebs

Die Anwendung einer oralen Östrogen/Gestagen Kombinationstherapie bei postmenopausalen Frauen erhöht das Risiko, Brustkrebs zu entwickeln. Ergebnisse einer randomisierten, placebokontrollierten WHI-Studie und epidemiologischen Studien (**siehe Abschnitt 5.1 – Pharmakodynamische Eigenschaften, Klinische Studien**) berichteten über ein erhöhtes Risiko von Brustkrebs bei Frauen unter Östrogen/Gestagen-Behandlung über mehrere Jahre im Vergleich zu der Placebo-Gruppe. Bei der WHI CEE/MPA Studie (WHI Studie mit konjugierten equinen Östrogenen (CEE) plus MPA) und bei Beobachtungsstudien stieg dieses erhöhte Risiko

mit der Dauer der Anwendung. Bei Frauen unter einer Östrogen/Gestagen-Kombinationsbehandlung fand sich auch eine erhöhte Anzahl von pathologischen Mammographiebefunden, welche nachkontrolliert werden mussten.

Bei einigen epidemiologischen Studien ließ sich für jene Frauen, die in der Vergangenheit injizierbare Depot-Progestagene erhielten, im Vergleich zu jenen, die noch nie solche erhielten, insgesamt kein erhöhtes Brustkrebsrisiko feststellen. Allerdings zeigte sich bei Frauen, die aktuell injizierbare Depot-Progestagene erhielten, oder jene die diese einige Jahre zuvor verwendet hatten, ein erhöhtes relatives Risiko (z.B. 2,0 in einer Studie). Es ist jedoch nicht möglich anhand dieser Daten Schlussfolgerungen darüber zu ziehen, ob diese erhöhte Brustkrebsrate bei den Frauen mit aktueller Verwendung solcher Präparate auf die verstärkte Kontrolle und Überwachung, auf die biologischen Wirkung von injizierbaren Progestagenen oder auf eine Kombination dieser Gründe zurückzuführen ist.

Kardiovaskuläre Störungen

Östrogene mit oder ohne Gestagen dürfen nicht als Prophylaxe für kardiovaskuläre Erkrankungen verwendet werden. Mehrere randomisierte prospektive Studien über die Langzeitwirkung einer kombinierten Östrogen/Gestagen-Dosierung bei Frauen in der Postmenopause weisen auf ein erhöhtes Risiko von kardiovaskulären Ereignissen hin, wie z.B. Myokardinfarkt, koronare Herzerkrankung, Schlaganfall und Venenthrombose.

Koronare Herzerkrankung

Randomisierte kontrollierte Studien erbrachten keinen Hinweis auf eine positive Auswirkung auf den kardiovaskulären Status einer Langzeitbehandlung mit der Kombination Östrogen und MPA. Zwei große klinische Prüfungen [WHI CEE/MPA und Herz und Östrogen/Gestagen-Substitutionsstudie (HERS)] (**siehe Abschnitt 5.1 – Pharmakodynamische Eigenschaften, Klinische Studien**) zeigten einen möglichen Anstieg von kardiovaskulärer Morbidität im ersten Jahr der Behandlung und keine allgemein positive Wirkung.

In der WHI CEE/MPA Studie wurde über ein erhöhtes Risiko von koronaren Herzerkrankungen (definiert als nichttödlicher Myokardinfarkt und Tod in der Folge einer KHK) berichtet (37 Patientinnen unter CEE/MPA-Behandlung vs. 30 in der Placebogruppe pro 10.000 Personen-Jahr). Das erhöhte Risiko von tiefer Beinvenenthrombose wurde im ersten Jahr beobachtet und blieb über den gesamten Beobachtungszeitraum konstant.

Schlaganfall

Bei der WHI CEE/MPA Studie war bei Patientinnen unter CEE/MPA-Behandlung ein erhöhtes Risiko von Schlaganfall beobachtet im Vergleich zu der Placebogruppe (29 vs. 21 pro 10.000 Personen-Jahr). Das erhöhte Risiko war im ersten Jahr beobachtet und währte über den gesamten Beobachtungszeitraum.

Venöse Thromboembolie/Lungenembolie

Hormontherapie wird mit einem erhöhten relativen Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) wie tiefe Beinvenenthrombose oder Lungenembolie in Zusammenhang gebracht. In der WHI CEE/MPA Studie mit konjugiertem equinen Östrogen (CEE) und Medroxyprogesteronacetat (MPA) war das Vorkommen von VTE einschließlich tiefer Beinvenenthrombose und Lungenembolie in der Gruppe der mit CEE/MPA behandelten Frauen zweimal so hoch als in der Placebogruppe. Das erhöhte Risiko wurde im ersten Behandlungsjahr beobachtet und währte über die gesamte Behandlungsdauer.

Das VTE-Risiko kann bei längerer Immobilisierung, einem schweren Trauma oder einer größeren Operation zeitweilig erhöht sein. Bei Patientinnen unter Hormonsubstitutionstherapie müssen, wie bei allen postoperativen Patienten, die prophylaktischen Maßnahmen zur Verhinderung einer VTE nach einer Operation äußerst genau eingehalten werden. Wenn nach einer vorgesehenen Operation, vor allem im abdominellen oder im orthopädischen Bereich an den unteren Extremitäten, mit einer längeren Immobilisierung zu rechnen ist, sollte erwogen werden, ob eine zeitweilige Unterbrechung der Hormonsubstitutionstherapie 4 bis 6 Wochen vor dem Eingriff möglich ist. Die Behandlung sollte ggf. erst dann wieder aufgenommen werden, wenn die Frau wieder vollständig mobilisiert ist.

Demenz

Für die sogenannte Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS) (**siehe Abschnitt 5.1 – Pharmakodynamische Eigenschaften, Klinische Studien**), einer ergänzenden Studie zur WHI CEE/MPA,

wurde ein erhöhtes Risiko für die Wahrscheinlichkeit einer Demenz bei postmenopausalen Frauen im Alter ab 65 Jahren beschrieben. Zusätzlich konnte die Therapie mit CEE/MPA eine leichte kognitive Beeinträchtigung bei diesen Frauen nicht verhindern. Die Anwendung einer Hormontherapie zur Prävention von Demenz oder kognitiven Beeinträchtigungen bei Frauen ab 65 Jahren wird daher nicht empfohlen.

Ovarialkarzinom

Für eine Anwendung von Östrogenen alleine oder von Östrogenen plus Gestagenen über fünf Jahre oder länger bei postmenopausalen Frauen wurde in einigen epidemiologischen Studien ein Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für ein Ovarialkarzinom beobachtet. Bei Frauen, die zuvor nur Östrogen alleine oder Östrogen plus Gestagen verwendet hatten, wurde kein erhöhtes Risiko festgestellt. In anderen Studien ließ sich kein signifikanter Zusammenhang feststellen. Für die WHI CEE/MPA Studie wurde zwar ein erhöhtes Risiko für ein Ovarialkarzinom mit Östrogen plus Gestagen beschrieben, dieses Risiko war jedoch nicht statistisch signifikant. In einer Studie zeigte sich für Frauen mit einer Hormonsubstitutionstherapie (HRT) ein erhöhtes Risiko für ein letales Ovarialkarzinom.

Eine Behandlung mit Gestagenen bei prämenopausalen Patientinnen kann den Beginn des Klimakteriums verschleiern.

Abnahme der Knochendichte

Es gibt keine Untersuchungen über die Auswirkungen von oral verabreichtem Medroxyprogesteronacetat auf die Knochendichte. Bei einigen Patientinnen mit Langzeitanwendung von MPA könnte eine Kontrolle der Knochendichte angezeigt sein (**siehe Abschnitt 5.1 – Pharmakodynamische Eigenschaften, Klinische Studien**).

Eine ausreichende Kalzium- und Vitamin D-Zufuhr wird generell empfohlen.

Patientinnen mit den seltenen erblichen Problemen einer Galactose- bzw. Fructoseintoleranz, Lapp-Lactase-Mangel, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Invertase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Enzyminduktoren (z.B. Barbiturate, Carbamazepin, Chlorcyclizin, Ampicillin, Aminoglutethimid mit Rifampicin, Phenylbutazon, Phenytoin) beschleunigen den Abbau von Steroiden in der Leber und senken dadurch deren Wirkung.

Pflanzenpräparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können den Gestagenmetabolismus induzieren. Aufgrund der Verminderung der Glucosetoleranz ist die Insulineinstellung bzw. jene oraler Antidiabetika genau zu überwachen.

Folgende Labortestwerte können verändert sein:

Bromsulphophthalein-Retention, Gonadotropinspiegel, Plasmaprogesteronspiegel, Harnpregnandiolspiegel, Plasmaöstrogenspiegel, Plasmakortisolspiegel, Glucosetoleranztest, Metyrapon-Test, Erhöhung des Prothrombins und der Faktoren VII, VIII, IX und X und thyroxinbildendes Globulin (TBG).

Wenn Aminoglutethimide gleichzeitig mit hohen Dosen von oralem MPA verabreicht werden, können sie die Serumkonzentrationen von Medroxyprogesteronacetat signifikant verringern. Patientinnen, die hohe Dosen von oralem MPA erhalten, sollten auf die Möglichkeit einer verminderten Wirksamkeit von Aminoglutethimiden aufmerksam gemacht werden.

Medroxyprogesteronacetat (MPA) wird *in vitro* primär mittels Hydroxylierung über CYP3A4 metabolisiert. Es wurden keine spezifischen Arzneimittelwechselwirkungsstudien zur Untersuchung der klinischen Wirkungen von CYP3A4-Induktoren oder Inhibitoren auf MPA durchgeführt und die klinischen Wirkungen von CYP3A4-Induktoren oder Inhibitoren sind daher nicht bekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

MPA darf während der Schwangerschaft nicht verabreicht werden.

Beobachtungen lassen darauf schließen, dass unter gewissen Umständen zwischen der Verabreichung von MPA im ersten Trimester der Schwangerschaft und Entwicklungsanomalien der Geschlechtsteile von Feten ein Zusammenhang besteht.

Wenn eine Patientin während der Behandlung mit MPA schwanger wird, sollte die Behandlung abgesetzt und die Patientin über die möglichen Gefahren für den Feten informiert werden.

Stillzeit

MPA und seine Metaboliten gehen in die Muttermilch über. Es gibt keine Hinweise für eine Gefährdung des Säuglings.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Wirkung von Medroxyprogesteronacetat auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wurde nicht ausreichend untersucht, jedoch sind die möglichen Nebenwirkungen Schwindel und Schläfrigkeit zu beachten.

4.8 Nebenwirkungen

Die untenstehende Tabelle stellt eine Auflistung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen zur Verfügung, deren Häufigkeit auf Daten aller Kausalitäten aus klinischen Phase-III-Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von DMPA in der Gynäkologie basiert. Die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren dysfunktionelle uterine Blutung (19 %), Kopfschmerz (12 %) und Übelkeit (10 %).

Systemorgan- klasse	Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥1/100, <1/10)	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Immunsystems		Arzneimittel- überempfindlich- keit		Anaphylaktische Reaktion, Anaphylaktoide Reaktion, Angiödem
Endokrine Erkrankungen				Verlängerte Anovulation
Psychiatrische Erkrankungen		Depression, Schlaflosigkeit, Nervosität		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	Schwindel		Schläfrigkeit
Gefäß- erkrankungen				Embolie und Thrombose, Thrombophlebitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Lungenembolie	
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	Übelkeit			
Leber- und Gallen- erkrankungen				Ikterus, Gelbsucht cholestatisch

Systemorgan- klasse	Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥1/100, <1/10)	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes		Alopezie, Akne, Urtikaria, Pruritus	Hirsutismus, Chloasma	Exanthem
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brust- drüse	Dysfunktionelle uterine Blutung (unregelmäßig, vermehrt, verringert, Durchbruch- blutung [Spotting])	Zervixausfluss, Brustschmerz, Brustempfindlich- keit	Galaktorrhoe	Amenorrhoe, Erosion der Cervix uteri
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab- reichungsort		Hyperpyrexie, Fatigue	Ödem, Flüssigkeits- retention	
Untersuchungen		Gewicht erhöht		Glucosetoleranz- test erniedrigt, Gewicht erniedrigt

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Orale Dosen bis zu 3 g/Tag wurden gut vertragen.

Die Behandlung einer Überdosierung ist symptomatisch und unterstützend.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene, Pregnen-4-Derivate, ATC-Code: G03DA02

Wirkmechanismus

Medroxyprogesteronacetat ist ein synthetisches Gestagen mit sehr geringer androgener und östrogenen Aktivität (in seiner Struktur mit dem endogenen Hormon Progesteron verwandt), welches mehrere pharmakologische Wirkungen auf das Endokrinsystem ausübt:

- Hemmung der hypophysären Sekretion der gonadotropen Hormone (FSH und LH)
- Abnahme der ACTH- und Hydrokortisonkonzentrationen im Blut

- Abnahme der zirkulierenden Testosterone
- Abnahme der zirkulierenden Östrogenkonzentrationen (dies beruht sowohl auf der FSH-Hemmung als auch auf der enzymatischen Induktion der Leberreduktase, was in einer erhöhten Testosteron-Clearance und daraus folgend in einer verringerten Konvertierung der Androgene in Östrogene resultiert).

All diese genannten Wirkungen führen zu folgenden pharmakologischen Effekten:

Oral oder parenteral verabreichtes Medroxyprogesteronacetat bei Frauen mit ausreichender endogener Östrogenproduktion transferiert bei empfohlener Dosierung proliferatives Endometrium in sekretorisches. Androgene und anabole Wirkungen wurden zwar beobachtet, jedoch scheint die Substanz keine signifikante östrogene Wirkung zu haben. Obwohl parenteral verabreichtes Medroxyprogesteronacetat die Gonadotropinproduktion hemmt, was wiederum die Zellreifung und die Ovulation verhindert, deuten die verfügbaren Daten darauf hin, dass diese Effekte bei oraler Verabreichung in der empfohlenen Dosierung und einmal täglicher Gabe nicht auftreten.

Die orale Einnahme bewirkt weiters typische progestagene Veränderungen des Zervixschleimes (Farntest) und steigert die Intermediärzellzahl im Reifungsindex des Vaginalepithels.

Medroxyprogesteronacetat mildert weiters die vasomotorischen Symptome des Menopausensyndroms.

Klinische Studien

Studien zur Knochendichte (BMD)

Veränderungen der Knochendichte bei erwachsenen Frauen

In einer kontrollierten klinischen Studie zeigten erwachsene Frauen, die MPA-Injektionen (150 mg i.m.) für bis zu 5 Jahre zur Kontrazeption verwendeten, eine Verminderung der mittleren Knochendichte in Wirbelsäule und Hüfte von 5 – 6 % verglichen mit keinen signifikanten Veränderungen der Knochendichte in der Kontrollgruppe. Der Rückgang der Knochendichte war in den ersten 2 Jahren der Anwendung markanter, während die Rückgänge in den weiteren Jahren geringer waren. Es wurden mittlere Veränderungen der Knochendichte in der Lendenwirbelsäule von -2,86 %, -4,11 %, -4,89 %, -4,93 % und -5,38 % nach 1, 2, 3, 4 bzw. 5 Jahren beobachtet. Die mittleren Verminderungen der Knochendichte in der Hüfte insgesamt und im Oberschenkelhals waren ähnlich.

Nach Beendigung der Anwendung der MPA-Injektion (150 mg i.m.) zeigte sich in der posttherapeutischen Beobachtungsphase von 2 Jahren eine fortschreitende Erholung der Knochendichte in Richtung Baseline-Werte. Nach 2 Jahren ohne Behandlung hatte sich das Knochendichtedefizit in Wirbelsäule und Hüfte auf etwa 2,1 % reduziert. Eine längere Behandlungsdauer war mit einer langsameren Erholungsrate der Knochendichte verbunden (**siehe Abschnitt 4.4. - Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**).

Veränderungen der Knochendichte bei weiblichen Jugendlichen (12 - 18 Jahre)

Eine offene, nicht-randomisierte, klinische Studie mit injizierbarem MPA (150 mg i.m. alle 3 Monate für bis zu 240 Wochen [4,6 Jahre]) zur Kontrazeption bei weiblichen Jugendlichen (12 - 18 Jahre) zeigte ebenfalls einen signifikanten Rückgang der Knochendichte gegenüber Baseline. Bei den Frauen, die >4 Injektionen innerhalb von 60 Wochen erhielten, betrug die mittlere Reduktion der Knochendichte in der Lendenwirbelsäule -2,1 % nach 240 Wochen; die mittleren Reduktionen der Knochendichte in der Hüfte insgesamt und im Oberschenkelhals betrugen -6,4 % bzw. -5,4 %. Beruhend auf diesen mittleren Veränderungen zeigten die Kontrollen nach der Behandlung, dass die Knochendichte in der Lendenwirbelsäule etwa 1 Jahr und die Knochendichte in der Hüfte etwa 3 Jahre nach Behandlungsende wieder die Baselinewerte erreichten. Im Gegensatz dazu zeigten nicht entsprechend abgestimmte und unbehandelte Frauen nach 240 Wochen eine mittlere Erhöhung der Knochendichte in Lendenwirbelsäule, Gesamthüfte und Oberschenkelhals um 6,4 %, 1,7 % bzw. 1,9 % (**siehe Abschnitt 4.4 – Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**).

Women's Health Initiative Study

An der WHI CEE (0,625 mg)/MPA (2,5 mg) Studie nahmen 16.608 postmenopausale Frauen im Alter von 50 - 79 Jahren mit intaktem Uterus bei Baseline teil. Die Studie sollte die Risiken und den Nutzen der Kombinationstherapie bei der Prävention bestimmter chronischer Krankheiten im Vergleich zu Placebo untersuchen. Der primäre Endpunkt war die Inzidenz von koronarer Herzkrankheit (KHK) (nichttödlicher Myokardinfarkt und Tod in der Folge einer KHK), wobei invasiver Brustkrebs als primäre unerwünschte Folge untersucht wurde. Die Studie wurde nach einer durchschnittlichen Beobachtungsdauer von 5,2 Jahren frühzeitig abgebrochen (geplante Dauer 8,5 Jahre), da laut den im Voraus festgelegten Abbruchkriterien das erhöhte Risiko für Brustkrebs und kardiovaskuläre Ereignisse den im "globalen Index" definierten Nutzen überstieg (**siehe Abschnitt 4.4 – Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Brustkrebs**).

Für die Kombinationstherapie CEE/MPA wurde eine signifikante Reduktion von osteoporotischen Frakturen (23 %) und Knochenfrakturen insgesamt (24 %) beschrieben.

Million Women Study (MWS)

Die MWS war eine prospektive Kohortenstudie, in die 1.084.110 Frauen im Vereinigten Königreich im Alter von 50 bis 64 Jahren aufgenommen wurden, von denen 828.923 Frauen mit definitiv bekannter Zeit seit der Menopause für die Hauptanalyse auf das Risiko von Brustkrebs in Verbindung mit einer Hormontherapie berücksichtigt wurden. Insgesamt hatten 50 % der Studienpopulation zu irgendeinem Zeitpunkt eine Hormontherapie verwendet. Die meisten Frauen, die bei Baseline aktuell eine Hormontherapie anwendeten, beschrieben die Anwendung von Therapien, die entweder nur Östrogen enthielten (41 %) oder eine Kombination mit Östrogen plus Gestagen (50 %). Die durchschnittliche Beobachtungsdauer betrug 2,6 Jahre für die Analysen der Krebsinzidenz und 4,1 Jahre für die Analysen der Mortalität (**siehe Abschnitt 4.4 – Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Brustkrebs**).

Heart and Estrogen/progestin Replacement Studies (HERS)

Die Studien HERS und HERS II waren zwei randomisierte, prospektive Studien zur Sekundärprävention zur Untersuchung der Langzeitwirkungen einer oralen Dauertherapie mit der Kombination CEE/MPA (0,625 mg CEE plus 2,5 mg MPA) bei postmenopausalen Frauen mit KHK (**siehe Abschnitt 4.4 – Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Kardiovaskuläre Störungen**). Es nahmen 2.763 postmenopausale Frauen mit einem mittleren Alter von 66,7 Jahren und mit intaktem Uterus an dieser Studie teil. Die durchschnittliche Beobachtungsdauer betrug bei HERS 4,1 Jahre und 2,7 zusätzliche Jahre (d.h. insgesamt 6,8 Jahre) bei HERS II (**siehe Abschnitt 4.4 – Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Kardiovaskuläre Störungen**).

Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS)

Die Studie WHIMS, eine Substudie der WHI, umfasste insgesamt 4.532 zum Großteil gesunde postmenopausale Frauen im Alter von 65 bis 79 Jahren und untersuchte die Wirkungen von CEE/MPA (0,625 mg CEE plus 2,5 mg MPA) oder CEE alleine (0,625 mg) auf die Inzidenz von wahrscheinlicher Demenz im Vergleich zu Placebo. Die durchschnittliche Beobachtungsdauer betrug 4,05 Jahre für CEE/MPA (**siehe Abschnitt 4.4 – Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Demenz**).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Oral verabreichtes Medroxyprogesteronacetat (MPA) wird rasch resorbiert. Die Konzentrationsspitzen werden nach 2 – 4 Stunden erreicht. Die Halbwertszeit beträgt etwa 24 - 30 Stunden. MPA ist zu 90 % an Proteine gebunden und wird hauptsächlich mit dem Harn ausgeschieden.

Die Verabreichung zusammen mit Nahrungsmitteln erhöht die Bioverfügbarkeit von MPA. Bei Einnahme unmittelbar vor oder nach einer Mahlzeit erhöhte eine Dosis von 10 mg orales MPA die durchschnittliche $C_{\max}$ (um 51 % bzw. 77 %) und die durchschnittliche AUC (um 18 % bzw. 33 %). Die Halbwertszeit von MPA wurde durch Nahrungsmittel nicht verändert.

Verteilung

MPA wird zu etwa 90 % an Proteine gebunden, hauptsächlich an Albumine; mit dem an Geschlechtshormone gebundenen Globulin findet keine Bindung von MPA statt. Ungebundenes MPA moduliert die pharmakologischen Reaktionen.

Biotransformation

Bei oraler Verabreichung wird MPA in der Leber über den A-Ring und/oder über die Hydroxylierung der Seitenketten weitgehend metabolisiert und anschließend im Harn konjugiert und ausgeschieden. Mindestens 16 Metaboliten von MPA wurden identifiziert. Die Ergebnisse einer Studie zur Bestimmung des Stoffwechsels von Medroxyprogesteronacetat (MPA) lassen vermuten, dass in den Mikrosomen der menschlichen Leber in erster Linie das humane Cytochrom P450 3A4 am Gesamtstoffwechsel von MPA beteiligt ist.

Elimination

Die meisten Metaboliten von MPA werden im Harn als Glucuronidkonjugate, nur ein geringer Anteil in Form von Sulfaten, ausgeschieden. Der prozentuale Anteil, welcher bei Patientinnen mit Leberverfettung im 24-Stunden Harn unverändert ausgeschieden wurde, betrug nach einer 10 mg Dosis 7,3 % und nach einer 100 mg Dosis 6,4 %. Die Eliminationshalbwertszeit von oral verabreichtem MPA beträgt 12 – 17 Stunden.

Die Metabolisierung von MPA kann bei bestehenden Leber- und Nierenerkrankungen verändert sein. Es liegen dazu keine klinischen Untersuchungen vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Kanzerogenese, Mutagenese, Fertilitätsstörungen

Bei Beagle-Hunden erzeugte die i.v. Langzeitverabreichung von Medroxyprogesteronacetat (MPA) Mammarkarzinome. Bei oraler Verabreichung an Ratten und Mäuse fand man keinen Hinweis auf Kanzerogenität. Bisherige *in vitro* und *in vivo* Untersuchungen hinsichtlich der genetischen Toxizität zeigten, dass Medroxyprogesteronacetat nicht mutagen war. In hohen Konzentrationen ist Medroxyprogesteronacetat eine kontrazeptive Substanz. Die Verabreichung hoher Dosen lässt eine Beeinträchtigung der Fertilität erwarten, welche während der Behandlung bestehen bleibt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat (110 mg)
Talkum
Maisstärke
Saccharose (2 mg)
Calciumstearat
dickflüssiges Paraffin

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

30 Tabletten in PVC-Blisterpackungen mit Alufolie

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-19465

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. September 1991

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. September 2013

10. STAND DER INFORMATION

03/2016

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig