

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

MPA GYN 5 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 5 mg Medroxyprogesteronacetat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

MPA GYN sind weiße, runde, konvexe Tabletten, die auf einer Seite eine Bruchkerbe aufweisen (snap tab).

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

MPA GYN ist angezeigt

- zur Behandlung von Zyklusstörungen als Folge hormonaler Störungen (Gestagenmangel) ohne organische Erkrankung
- zur Ergänzung einer Estrogenbehandlung in den Wechseljahren

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Behandlung von Zyklusstörungen als Folge hormonaler Störungen

Sekundäre Amenorrhö

Nach Ausschluss einer Schwangerschaft sollen ab dem 16.–21. Zyklustag 1–2 Tabletten MPA GYN (5–10 mg Medroxyprogesteronacetat) täglich über 5–10 Tage eingenommen werden.

Bei Vorliegen einer ungenügend vorbereiteten (proliferierten) Gebärmutter Schleimhaut sollte die MPA GYN-Behandlung mit einer zyklusgerechten Estrogentherapie kombiniert werden.

Dysfunktionelle Blutungen

1. 1–2 Tabletten MPA GYN (5–10 mg Medroxyprogesteronacetat) täglich über 5–10 Tage bringen die Blutungen im Allgemeinen zum Stillstand.

3–7 Tage nach Beendigung der Tabletteneinnahme kommt es zu einer periodenähnlichen Abbruchblutung.

Sehr starke Blutungen können durch tägliche Verabreichung von 2–4 Tabletten MPA GYN (10–20 mg Medroxyprogesteronacetat) über 7–10 Tage in Kombination mit Estrogenen gestillt werden.

2. Fortsetzung der Behandlung:
Im Anschluss an die künstlich hervorgerufene Blutung vom 16. Zyklustag an täglich 2 Tabletten MPA GYN (10 mg Medroxyprogesteronacetat) über 10 Tage.
3. Therapie absetzen und Zyklusstabilität kontrollieren.

Ergänzung einer Estrogentherapie in den Wechseljahren

Sequenzielle Therapie:

1–2 Tabletten MPA GYN (5–10 mg Medroxyprogesteronacetat) sollen täglich über 12–14 Tage eingenommen werden - bei zyklusgerechter Estrogentherapie während der letzten 12–14 Tage der Estrogenbehandlung.

Die Therapie sollte 1-mal pro Monat erfolgen. Bei Frauen mit noch funktionsfähiger Gebärmutter Schleimhaut kommt es nach der Behandlung mit MPA GYN zu einer periodenähnlichen Abbruchblutung.

Kontinuierliche Therapie:

½ Tablette MPA GYN (2,5 mg Medroxyprogesteronacetat) täglich zusätzlich zur kontinuierlichen Estrogenbehandlung.

Mit der zusätzlichen Gestagentherapie (MPA GYN) werden im Allgemeinen estrogenbedingte Durchbruchblutungen (dysfunktionelle Blutungen) verhindert und das damit verbundene Risiko einer übermäßigen Anregung der Gebärmutter Schleimhaut (Hyperproliferation am Endometrium) vermindert.

Dauer der Behandlung

Ergänzung einer Estrogentherapie in den Wechseljahren:

12–14 Tage pro Zyklus (sequenzielle Therapie) oder niedrig dosiert täglich (kontinuierliche Therapie)

Sekundäre Amenorrhö:

5–10 Tage über 1-3 Zyklen

Dysfunktionelle Blutungen:

1. 5–10 Tage, um die Blutungen zum Stillstand zu bringen
2. dann jeweils 10 Tage über 2–3 Zyklen

Art der Anwendung

Die Tabletten werden unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen.

4.3 Gegenanzeigen

Behandlung von Zyklusstörungen als Folge hormonaler Störungen

- frühere oder bestehende sexualhormonabhängige Tumoren (z. B. Brust- oder Gebärmutterhalskrebs) bzw. ein entsprechender Verdacht
- ungeklärte vaginale Blutungen
- Venenentzündungen oder Thromboembolie
- schwere Leberfunktionsstörungen
- frühere oder bestehende Lebertumoren
- therapeutisch nicht kontrollierter Bluthochdruck
- bestehende oder erst kurze Zeit zurückliegende arterielle thromboembolische Erkrankungen (z. B. Myokardinfarkt, Apoplex)
- Sichelzellanämie
- bekannte oder vermutete Schwangerschaft
- verhaltener Abort
- Schwangerschaftsdiabetes sowie Pruritus und Herpes gestationis in der Anamnese
- Porphyrie
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

Ergänzung einer Estrogentherapie in den Wechseljahren

- bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht
- estrogenabhängiger maligner Tumor bzw. ein entsprechender Verdacht (vor allem Endometriumkarzinom)
- nicht abgeklärte Blutung im Genitalbereich
- unbehandelte Endometriumhyperplasie
- frühere oder bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (vor allem tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)
- bekannte thrombophile Erkrankungen (z. B. Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombin-Mangel, siehe Abschnitt 4.4)
- bestehende oder erst kurze Zeit zurückliegende arterielle thromboembolische Erkrankungen (vor allem Angina pectoris, Myokardinfarkt)

- akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die relevanten Leberenzym-Werte nicht normalisiert haben
- Porphyrie
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Behandlung von Zyklusstörungen als Folge hormonaler Störungen

MPA GYN sollte nicht, oder nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung, angewendet werden:

- bei allen Formen eingeschränkter Leberfunktion,
- bei Osteoporose und Osteoporoserisiko aufgrund von Stoffwechselstörungen.

Medizinische Untersuchungen/Kontrolluntersuchungen

Vor der Therapie mit MPA GYN ist eine gründliche Untersuchung zum Ausschluss maligner Erkrankungen der Brust und/oder der Genitalorgane durchzuführen. Dies gilt besonders bei Vorliegen ungeklärter Vaginal- und Hamwegsblutungen. Es ist eine vollständige Eigen- und Familienanamnese der Patientin zu erheben. Die körperliche Untersuchung sollte sich an diesen Anamnesen sowie den Kontraindikationen und Warnhinweisen orientieren. Die Frauen sollten darüber aufgeklärt werden, welche Veränderungen der Brüste sie dem Arzt mitteilen müssen (siehe „Brustkrebs“ weiter unten). Die Untersuchungen, einschließlich Mammographie, sind entsprechend der gegenwärtig üblichen Vorsorgepraxis und den klinischen Notwendigkeiten der einzelnen Frau durchzuführen.

Während einer Langzeittherapie mit MPA GYN sind regelmäßige gynäkologische Kontrolluntersuchungen in halbjährlichen Abständen durchzuführen.

Mit Ausnahme einer Endometriose in der Anamnese wird eine Anwendung von Gestagenen bei Frauen, die keinen intakten Uterus haben, nicht empfohlen.

Unerwartete vaginale Blutungen während der Therapie sollten abgeklärt werden.

MPA GYN kann zu **Flüssigkeitsretention** führen und sollte Patienten, deren Krankheitsbild durch Flüssigkeitsretention negativ beeinflusst werden könnte, mit Vorsicht verabreicht werden.

Patientinnen, die in der Vergangenheit wegen **Depressionen** behandelt wurden, sollten während der Behandlung mit MPA GYN sorgfältig beobachtet werden.

Bei der Anwendung von Gestagenen wurde bei einigen Patientinnen eine Verminderung der Glucosetoleranz festgestellt. Daher sollten **Diabetikerinnen** und Patientinnen mit Prädiabetes oder latentem Diabetes bei Anwendung von MPA GYN sorgfältig beobachtet werden (Glucosetoleranz überprüfen).

Bei **Raucherinnen**, die hormonhaltige Arzneimittel zur Kontrazeption anwenden, besteht ein erhöhtes Risiko, an zum Teil schwerwiegenden Folgen von Gefäßveränderungen (z. B. Herzinfarkt, Schlaganfall) zu erkranken.

Abnahme der Knochendichte

Es liegen keine Untersuchungen über die Auswirkungen von oral verabreichtem Medroxyprogesteronacetat auf die Knochendichte vor.

Eine klinische Studie mit erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter, denen zur Kontrazeption alle 3 Monate 150 mg Medroxyprogesteronacetat intramuskulär verabreicht wurde, zeigte eine durchschnittliche Abnahme der Knochendichte der Lendenwirbelsäule und der Hüfte um 5 bis 6 %, mit teilweiser Erholung der Werte innerhalb der ersten 2 Jahre nach Beendigung der Behandlung. Eine entsprechende Studie (150 mg Medroxyprogesteronacetat intramuskulär alle 3 Monate) bei jugendlichen Patientinnen zeigte eine ähnliche Abnahme der Knochendichte, welche nach vorläufigen Ergebnissen nach Beendigung der Behandlung teilweise reversibel war.

Die durch Medroxyprogesteronacetat induzierte Abnahme der Plasma-Estrogenkonzentration kann bei Frauen aller Altersstufen zu einer Abnahme der Knochendichte führen und das Risiko erhöhen, im späteren Lebensverlauf Osteoporose zu entwickeln. Eine ausreichende Calcium- und Vitamin-D-Zufuhr wird grundsätzlich empfohlen. Bei Frauen, die über einen längeren Zeitraum mit Medroxyprogesteronacetat behandelt werden, ist eine Bestimmung der Knochendichte in regelmäßigen Abständen empfehlenswert.

Brustkrebs

In mehreren epidemiologischen Studien wurde kein erhöhtes Gesamtrisiko (overall) für Anwenderinnen von injizierbaren Depotgestagenen zur Kontrazeption im Vergleich zu Nicht-Anwenderinnen gefunden. Allerdings zeigte sich ein erhöhtes relatives Risiko (z. B. von 2,0 in einer Studie) für die Frauen, die injizierbare Depotgestagene zur Kontrazeption aktuell anwendeten oder bei denen die Anwendung erst wenige Jahre zurücklag.

Thromboembolische Erkrankungen

Obwohl kein kausaler Zusammenhang für das Auftreten thrombotischer oder thromboembolischer Erkrankungen durch Medroxyprogesteronacetat nachgewiesen werden konnte, dürfen Patientinnen, bei denen thromboembolische Ereignisse auftraten, nicht wieder mit MPA GYN behandelt werden. Das Absetzen von MPA GYN sollte ebenfalls im Falle einer Ruhigstellung aufgrund einer Operation oder einer Krankheit in Betracht gezogen werden. Frauen mit thromboembolischen Erkrankungen in der Anamnese sollten auf die Möglichkeit eines Wiederauftretens aufmerksam gemacht werden.

Ergänzung einer Estrogentherapie in den Wechseljahren

Eine Hormonsubstitutionstherapie (HRT) sollte nur zur Behandlung solcher postmenopausaler Beschwerden begonnen werden, welche die Lebensqualität beeinträchtigen. Nutzen und Risiken sollten in jedem Einzelfall mindestens jährlich sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Eine HRT sollte nur so lange fortgeführt werden, wie der Nutzen die Risiken überwiegt.

Es liegen nur begrenzte Daten zur Bewertung der Risiken einer HRT bei vorzeitiger Menopause vor. Da jedoch das absolute Risiko bei jüngeren Frauen niedriger ist, könnte das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei jüngeren Frauen günstiger sein als bei älteren.

Medizinische Untersuchung/Kontrolluntersuchungen

Vor Beginn bzw. Wiederaufnahme einer Hormonsubstitutionstherapie ist eine vollständige Eigen- und Familienanamnese der Patientin zu erheben. Die körperliche Untersuchung (einschließlich Unterleib und Brust) sollte sich an diesen Anamnesen sowie den Kontraindikationen und Warnhinweisen orientieren. Während der Behandlung werden regelmäßige Kontrolluntersuchungen empfohlen, die sich in Häufigkeit und Art nach der individuellen Risikosituation der Frau richten. Die Frauen sollten darüber aufgeklärt werden, welche Veränderungen der Brüste sie dem Arzt mitteilen müssen (siehe „Brustkrebs“ weiter unten). Die Untersuchungen, einschließlich bildgebender Verfahren wie Mammographie, sind entsprechend der gegenwärtig üblichen Vorsorgepraxis und den klinischen Notwendigkeiten der einzelnen Frau durchzuführen.

Situationen, die eine Überwachung erfordern

Die Patientinnen sollten engmaschig überwacht werden, wenn eine der folgenden Situationen bzw. Erkrankungen vorliegt oder früher vorlag bzw. sich während einer Schwangerschaft oder einer zurückliegenden Hormonbehandlung verschlechtert hat. Dies gilt auch für den Fall, dass eine der nachfolgend genannten Situationen oder Erkrankungen im Laufe der aktuellen Hormonsubstitutionstherapie mit MPA GYN auftritt bzw. sich verschlechtert:

- Leiomyom (Uterusmyom) oder Endometriose
- Risikofaktoren für Thromboembolien oder Thromboembolien in der Vorgeschichte (siehe unten)
- Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumoren, z. B. Auftreten von Mammakarzinom bei Verwandten 1. Grades
- Hypertonie
- Lebererkrankungen (z. B. Leberadenom)
- Diabetes mellitus mit oder ohne Beteiligung der Gefäße
- Cholelithiasis
- Migräne oder (schwere) Kopfschmerzen
- systemischer Lupus erythematoses (SLE)
- Endometriumhyperplasie in der Vorgeschichte (siehe unten)
- Epilepsie
- Asthma
- Otosklerose

Gründe für einen sofortigen Therapieabbruch

Die Therapie ist bei Vorliegen einer Kontraindikation sowie in den folgenden Situationen abzubrechen:

- Ikterus oder Verschlechterung der Leberfunktion
- signifikante Erhöhung des Blutdrucks

- Einsetzen migräneartiger Kopfschmerzen
- Schwangerschaft

Endometriumhyperplasie und -krebs

Bei Frauen mit intaktem Uterus ist das Risiko für Endometriumhyperplasie und -karzinom bei längerfristiger Estrogen-Monotherapie erhöht. Der berichtete Anstieg des Risikos für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie schwankt zwischen einer 2-fachen bis zu einer 12-fachen Zunahme, verglichen mit Frauen ohne HRT, abhängig von der Dauer der Anwendung und der Höhe der Estrogendosis (siehe Abschnitt 4.8). Nach Beendigung der Behandlung kann das Risiko für mindestens 10 Jahre erhöht bleiben.

Die zusätzliche zyklische Gabe eines Gestagens für die Dauer von mindestens 12 Tagen pro Monat bzw. pro 28-Tage-Zyklus oder die kontinuierliche kombinierte Estrogen-Gestagen-Behandlung von Frauen mit intaktem Uterus kompensiert das zusätzliche Risiko, das von der Estrogen-Monotherapie ausgeht.

Durchbruch- und Schmierblutungen können während der ersten Monate der Behandlung auftreten. Wenn solche Blutungen einige Zeit später im Verlauf der Therapie auftreten oder nach Therapieende anhalten, muss die Ursache ermittelt und u. U. eine Biopsie des Endometriums durchgeführt werden, um eine maligne Erkrankung des Endometriums auszuschließen.

Brustkrebs

Es gibt Belege für ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen, die eine kombinierte HRT mit Estrogen und Gestagen oder eine HRT nur mit Östrogen erhalten; dieses Risiko ist von der Dauer der HRT abhängig.

Kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie

Im Rahmen der randomisierten placebokontrollierten Studie Women's Health Initiative Study (WHI-Studie) und einer Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien wurde gleichermaßen ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen festgestellt, die eine Kombination aus Estrogen und Gestagen als HRT einnehmen; dieses Risiko tritt nach ca. 3 (1-4) Jahren in Erscheinung (siehe Abschnitt 4.8).

Estrogen-Monotherapie

Die WHI-Studie zeigte kein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei hysterektomierten Frauen unter einer Estrogen-Monotherapie. Beobachtungsstudien haben meist ein geringfügig erhöhtes Risiko für eine Brustkrebsdiagnose gezeigt, das jedoch niedriger war als das Risiko bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationen (siehe Abschnitt 4.8).

Die Ergebnisse einer großen Metaanalyse haben gezeigt, dass nach Behandlungsende das erhöhte Risiko im Laufe der Zeit abnimmt und die Zeit bis zur Rückkehr auf das altersentsprechende Grundrisiko von der Dauer der vorherigen Anwendung der HRT abhängig ist. Wenn die HRT mehr als 5 Jahre lang angewendet wurde, kann das Risiko über einen Zeitraum von 10 Jahren oder länger andauern.

Eine HRT, insbesondere eine kombinierte Behandlung mit Estrogenen und Gestagenen, führt zu einer erhöhten Brustdichte in der Mammographie, was sich nachteilig auf die radiologische Brustkrebsdiagnostik auswirken kann.

Ovarialkarzinomrisiko

Das Ovarialkarzinom ist viel seltener als Brustkrebs.

Epidemiologische Erkenntnisse einer großen Metaanalyse lassen auf ein leicht erhöhtes Risiko bei Frauen schließen, die im Rahmen einer HRT Estrogen-Monoarzneimittel oder kombinierte Estrogen-Gestagen-Arzneimittel anwenden, das sich innerhalb von 5 Anwendungsjahren zeigt und nach Beendigung der Behandlung im Laufe der Zeit abnimmt. Einige weitere Studien einschließlich der WHI-Studie deuten darauf hin, dass das entsprechende Risiko unter der Anwendung einer kombinierten HRT vergleichbar oder geringfügig geringer ist (siehe Abschnitt 4.8).

Venöse Thromboembolie

- Eine HRT ist mit einem 1,3- bis 3-fach erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) verbunden, vor allem für tiefe Venenthrombosen oder Lungenembolien. Im ersten Jahr einer HRT ist das Auftreten einer VTE wahrscheinlicher als später (siehe Abschnitt 4.8).
- Patientinnen mit bekannter Thrombophilie haben ein erhöhtes VTE-Risiko. Eine HRT kann dieses Risiko erhöhen und ist daher bei diesen Patientinnen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
- Zu den allgemein anerkannten VTE-Risikofaktoren gehören die Anwendung von Estrogenen, ein höheres Alter, größere Operationen, längere Immobilisierung, erhebliches Übergewicht ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$), Schwangerschaft/Wochenbett, systemischer Lupus erythematodes (SLE) und Krebs. Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen bei VTE.

Wie bei allen postoperativen Patienten müssen vorbeugende Maßnahmen zur Verhinderung einer VTE nach der Operation berücksichtigt werden. Bei längerer Immobilisierung nach einer geplanten Operation wird empfohlen, die

HRT 4-6 Wochen vor dem Eingriff auszusetzen. Die Behandlung sollte erst dann wieder aufgenommen werden, wenn die Frau wieder vollständig mobilisiert ist.

- Bei Frauen ohne VTE in der Vorgeschichte, aber mit Verwandten ersten Grades, die bereits in jungen Jahren an VTE erkrankten, kann ein Thrombophilie-Screening in Erwägung gezogen werden. Vorher sollte die Patientin eingehend über die begrenzte Aussagekraft dieses Verfahrens beraten werden (es wird nur ein Teil der Defekte identifiziert, die zu einer Thrombophilie führen). Wird ein thrombophiler Defekt festgestellt und sind außerdem Thrombosen bei Verwandten bekannt oder ist der festgestellte Defekt schwerwiegend (z. B. Antithrombin-, Protein-S- und/oder Protein-C-Mangel oder eine Kombination von Defekten), so ist eine HRT kontraindiziert.
- Bei Patientinnen unter einer dauerhaften Behandlung mit Antikoagulantien sollte vor der Anwendung einer HRT das Risiko-Nutzen-Verhältnis sorgfältig abgewogen werden.
- Sollte sich eine VTE nach Beginn der HRT entwickeln, muss das Arzneimittel abgesetzt werden. Die Patientinnen sollen darauf hingewiesen werden, dass sie sofort Kontakt mit einem Arzt aufnehmen müssen, wenn sie mögliche Symptome einer Thromboembolie bemerken (insbesondere schmerzhafte Schwellung eines Beins, plötzlicher Schmerz im Brustkorb, Atemnot).

Koronare Herzkrankheit

Es gibt keine Hinweise aus randomisierten kontrollierten Studien, dass eine kombinierte HRT mit Estrogen und Gestagen oder eine Estrogen-Monotherapie Frauen vor einem Myokardinfarkt schützt, unabhängig davon, ob bei ihnen eine koronare Herzkrankheit vorliegt oder nicht.

Kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie

Das relative Risiko einer koronaren Herzkrankheit ist unter einer kombinierten HRT mit Estrogen und Gestagen geringfügig erhöht. Da das Ausgangsrisiko für eine koronare Herzkrankheit in hohem Maß altersabhängig ist, ist die Zahl der zusätzlich auftretenden Fälle, die auf die HRT aus Estrogen und Gestagen zurückgehen, bei prämenopausalen gesunden Frauen sehr gering. Die Zahl steigt jedoch mit zunehmendem Alter.

Estrogen-Monotherapie

In randomisierten kontrollierten Studien wurden keine Hinweise für ein erhöhtes Risiko einer koronaren Herzkrankheit bei hysterektomierten Frauen unter einer Estrogen-Monotherapie gefunden.

Schlaganfall

Die kombinierte Behandlung mit Estrogen und Gestagen und die Estrogen-Monotherapie sind mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten Schlaganfallrisiko verbunden. Das relative Risiko ist unabhängig vom Alter und der Zeitspanne, die seit der Menopause vergangen ist. Da allerdings das Grundrisiko, einen Schlaganfall zu erleiden, in hohem Maß altersabhängig ist, nimmt das Gesamtrisiko eines Schlaganfalls für Frauen unter einer HRT mit zunehmendem Alter zu (siehe Abschnitt 4.8).

Sonstige Erkrankungszustände

- Estrogene können eine Flüssigkeitsretention bewirken; daher müssen Patientinnen mit Epilepsie, Migräne, Asthma und kardialen oder renalen Funktionsstörungen sorgfältig beobachtet werden.
- Frauen mit vorbestehender Hypertriglyzeridämie müssen während einer Estrogen- oder Hormonsubstitutionstherapie engmaschig überwacht werden, weil im Zusammenhang mit einer Estrogentherapie unter derartigen Umständen von seltenen Fällen eines starken Triglyzeridanstiegs im Plasma mit der Folge einer Pankreatitis berichtet wurde.
- Estrogene erhöhen die Konzentration des thyroxinbindenden Globulins (TBG), wodurch es zu einem Anstieg des gesamten zirkulierenden Schilddrüsenhormons kommt, was anhand des proteingebundenen Jods (PBI), des T4-Spiegels (Säulen- oder Radioimmunoassay) oder T3-Spiegels (Radioimmunoassay) gemessen wird. Die T3-Harzaufnahme ist herabgesetzt, was einen TBG-Anstieg widerspiegelt. Die freien T4- und T3-Konzentrationen verändern sich nicht. Andere Bindungsproteine können im Serum erhöht sein, wie das kortikoidbindende Globulin (CBG) und das geschlechtshormonbindende Globulin (sex-hormone-binding globulin/SHBG), was zu einem Ansteigen der zirkulierenden Kortikosteroide bzw. Sexualhormone führt. Freie oder biologisch aktive Hormonkonzentrationen bleiben unverändert. Andere Plasmaproteine können erhöht sein (Angiotensinogen/Reninsubstrat, Alpha-1-Antitrypsin, Coeruloplasmin).
- Unter einer HRT verbessern sich die kognitiven Fähigkeiten nicht. Es gibt Hinweise aus der Woman's Health Initiative Memory Study (WHIMS), einer ergänzenden Studie der WHI-Studie für CEE und CEE/MPA, auf ein erhöhtes Risiko für eine wahrscheinliche Demenz oder eine milde kognitive Störung bei postmenopausalen Frauen, die bei Beginn einer kontinuierlichen kombinierten HRT oder einer Estrogen-Monotherapie älter als 65 Jahre waren. Die Anwendung einer HRT, um einer Demenz oder einer kognitiven Störung vorzubeugen, wird nicht empfohlen.

- Medroxyprogesteronacetat muss mit Vorsicht bei Patienten mit einer bestehenden Depression oder einer Depression in der Anamnese angewendet werden. Diese Patienten müssen sorgfältig überwacht werden.
- Bei einigen Patienten kann die Verabreichung von Medroxyprogesteronacetat die Glucosetoleranz reduzieren. Patienten mit Diabetes sollten sorgfältig überwacht werden.
- Bei Einsetzen akuter Sehbehinderung, Proptosis, Diplopie oder migräneartiger Kopfschmerzen muss eine ophthalmologische Untersuchung die Anwesenheit von Papillenödemen oder retinalen vaskulären Läsionen ausschließen, bevor die Medikation weitergeführt wird.
- Ein kausaler Zusammenhang von Medroxyprogesteronacetat mit dem Auslösen von thrombotischen oder thromboembolischen Störungen konnte zwar nicht festgestellt werden, eine Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat wird allerdings bei Patientinnen mit einer Anamnese von venösen Thromboembolien nicht empfohlen. Es wird empfohlen, Medroxyprogesteronacetat bei Patientinnen abzusetzen, die unter Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat venöse Thromboembolien zeigen.

MPA GYN enthält Lactose und Natrium

Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten MPA GYN nicht einnehmen.

MPA GYN enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der Metabolismus der Gestagene und Estrogene kann durch die gleichzeitige Anwendung von Substanzen verstärkt werden, die Arzneimittel-metabolisierende Enzyme, vor allem die Cytochrom-P450-Enzyme, induzieren; zu diesen Substanzen gehören Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Barbexaclon, Primidon) und Antiinfektiva (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz).

Ritonavir und Nelfinavir haben, wenn sie zeitgleich mit Steroidhormonen angewandt werden, enzymstimulierende Eigenschaften, obwohl sie eigentlich als starke Enzymhemmer bekannt sind. Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können den Metabolismus der Gestagene und Estrogene induzieren.

Medroxyprogesteronacetat wird *in vitro* vorwiegend durch Hydroxylierung über CYP3A4 metabolisiert. Spezifische Interaktionsstudien zur Evaluierung der klinischen Effekte mit CYP3A4-hemmenden oder -induzierenden Arzneistoffen wurden nicht durchgeführt. Daher ist die klinische Auswirkung von CYP3A4-Hemmern oder -Induktoren nicht bekannt.

Klinisch kann ein erhöhter Gestagen- und Estrogenmetabolismus zu einer verminderten Wirkung dieser Hormone und zu Veränderungen des uterinen Blutungsmusters führen.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Breitbandantibiotika (z. B. Ampicillin, Tetracyclin) kann es durch Schädigung der Darmflora zur Wirkungsminderung von Medroxyprogesteronacetat kommen.

Der Bedarf an Insulin oder oralen Antidiabetika kann infolge einer Beeinflussung der Glucosetoleranz verändert sein.

Die gleichzeitige Behandlung mit Aminoglutethimid und hohen Dosen von Medroxyprogesteronacetat kann die biologische Verfügbarkeit von Medroxyprogesteronacetat vermindern.

Labortests

Bei histologischen Untersuchungen von endometrischem oder endozervikalem Gewebe sollte das Labor über die Behandlung mit MPA GYN informiert werden.

Folgende Hormonspiegel und Leberfunktionstests können eventuell durch die Behandlung mit MPA GYN beeinflusst werden:

- Plasma-/Urin-Steroidhormonspiegel (z. B. Cortison, Estrogen, Pregnanol, Progesteron, Testosteron)
- Plasma-/Urin-Gonadotropinspiegel (z. B. LH und FSH)
- Plasmaspiegel des Sexualhormon-bindenden Globulins
- Glucosetoleranz-Test
- Metyraon-Test
- Erhöhung des Prothrombins (Faktor II) und der Faktoren VII, VIII, IX und X

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

MPA GYN ist in der Schwangerschaft nicht indiziert. Wenn es während der Behandlung mit MPA GYN zu einer Schwangerschaft kommt, sollte die Behandlung sofort abgebrochen werden und die Patientin über mögliche Gefahren für den Feten informiert werden.

Beobachtungen lassen darauf schließen, dass unter gewissen Umständen zwischen der Verabreichung von Medroxyprogesteronacetat im ersten Trimester der Schwangerschaft und Entwicklungsanomalien der Geschlechtssteile von männlichen und weiblichen Feten ein Zusammenhang besteht. Tierstudien zeigten eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Medroxyprogesteronacetat und seine Metaboliten gehen in die Muttermilch über. Es gibt keine Hinweise auf 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. Durch das Auftreten von Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8) wie Schwindel und Schläfrigkeit kann jedoch das Reaktionsvermögen verändert und die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr sowie zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Gelegentlich	($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
Selten	($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
Sehr selten	($< 1/10.000$)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Während der Therapie mit MPA GYN können folgende Nebenwirkungen auftreten:

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Anaphylaxie und anaphylaktoide Reaktionen), Angioödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		verminderte Glucosetoleranz Die Ursachen für diese Abnahme sind unbekannt. Aus diesem Grund sollten Diabetikerinnen während der Therapie sorgfältig überwacht werden.	
Psychiatrische Erkrankungen	Nervosität	Depressionen, psychische Veränderungen	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit	Schwindelgefühl
Gefäßerkrankungen		thromboembolische Ereignisse, Thrombophlebitis	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		gastrointestinale Störungen (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Verstopfung)	

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen			cholestatischer Ikterus, Gelbsucht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Akne	Alopezie, Pruritus, Urtikaria, Hautausschlag, allergische Hautreaktionen, Hirsutismus	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Spannungsgefühl in den Brüsten	abnorme uterine Blutungen (unregelmäßig, verstärkt, abgeschwächt), Amenorrhö, Veränderungen der Zervixsekretion, Zervixerosionen, verlängerte Anovulation, Galactorrhö, Mastodynie Bei Patientinnen mit Endometriose kommt es zu Durchbruchblutungen.
Allgemeine Erkrankungen		Gewichtszunahme, Müdigkeit	Ödeme/Flüssigkeitsretention, Erschöpfung, Fieber

Behandlung von Zyklusstörungen als Folge hormonaler Störungen

Brustkrebs

Bei der **alleinigen Anwendung von Gestagenen** (Depotgestagene zur Kontrazeption) wurden Fälle von Brustkrebs berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Ergänzung einer Estrogentherapie in den Wechseljahren

Brustkrebs

Bei Frauen, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie über mehr als 5 Jahre durchgeführt hatten, war das Risiko für eine Brustkrebsdiagnose bis zu 2-fach erhöht.

Bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie ist die Erhöhung des Risikos geringer als bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten.

Die Höhe des Risikos ist abhängig von der Anwendungsdauer (siehe Abschnitt 4.4).

Es werden Abschätzungen des absoluten Risikos basierend auf den Ergebnissen der größten randomisierten, placebokontrollierten Studie (WHI-Studie) und der bislang größten Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien dargestellt.

Bislang größte Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien

Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger Anwendung bei Frauen mit BMI von 27 (kg/m²)

Alter zu Beginn der HRT (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 HRT-Nichtanwenderinnen einer HRT über 5 Jahren (50-54 Jahre)*	Relatives Risiko	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 5 Jahren
Estrogen-Monotherapie			
50	13,3	1,2	2,7
Estrogen-Gestagen-Kombinationstherapie			
50	13,3	1,6	8,0

*bezogen auf die Baseline-Inzidenzraten in England im Jahr 2015 bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)
Hinweis: Da sich die Hintergrundinzidenz von Brustkrebs von EU-Land zu EU-Land unterscheidet, ändert sich auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.

Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 10-jähriger Anwendung bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

Alter zu Beginn der HRT (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Nichtanwenderinnen einer HRT über einen Zeitraum von 10 Jahren (50-59 Jahre)*	Relatives Risiko	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 10 Jahren
Estrogen-Monotherapie			
50	26,6	1,3	7,1
Estrogen-Gestagen-Kombinationstherapie			
50	26,6	1,8	20,8

* bezogen auf die Ausgangs-Inzidenzraten in England im Jahr 2015 Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)
Hinweis: Da sich die Hintergrundinzidenz von Brustkrebs von EU-Land zu EU-Land unterscheidet, ändert sich auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.

WHI-Studien in den USA – zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger HRT

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz bei 1.000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Relatives Risiko (95 % KI)	Zusätzliche Fälle bei 1.000 HRT-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren (95 % KI)
Estrogen-Monotherapie (CEE)			
50 - 79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0) ²
Estrogen & Gestagen (CEE + MPA) #			
50 - 79	17	1,2 (1,0 - 1,5)	+4 (0 - 9)

² WHI-Studie bei Frauen ohne Uterus, die kein erhöhtes Brustkrebsrisiko zeigte

Bei Beschränkung der Auswertung auf Frauen, die vor der Studie keine HRT angewendet hatten, erschien das Risiko während der ersten 5 Behandlungsjahre nicht erhöht: Nach 5 Jahren war das Risiko höher als bei unbehandelten Frauen.

Endometriumkarzinom

Postmenopausale Frauen mit intaktem Uterus

Ungefähr 5 von 1.000 Frauen mit intaktem Uterus, die keine HRT anwenden, entwickeln ein Endometriumkarzinom. Bei Frauen mit intaktem Uterus wird die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie nicht empfohlen, da diese das Risiko eines Endometriumkarzinoms erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

In Abhängigkeit von der Dauer der Estrogen-Monotherapie und der Estrogendosis lag das erhöhte Risiko eines Endometriumkarzinoms in epidemiologischen Studien bei 5-55 zusätzlich diagnostizierten Fällen pro 1.000 Frauen im Alter zwischen 50 und 65 Jahren.

Durch Zugabe eines Gestagens zu der Estrogen-Monotherapie für mindestens 12 Tage pro Zyklus kann dieses erhöhte Risiko vermieden werden. In der Million Women Study war nach 5-jähriger Anwendung einer kombinierten HRT (sequenziell oder kontinuierlich) das Risiko eines Endometriumkarzinoms nicht erhöht (RR 1,0 [95 % KI 0,8-1,2]).

Ovarialkarzinomrisiko

Die Anwendung von Estrogen-Monoarzneimitteln oder kombinierten Estrogen-Gestagen-Arzneimitteln zur HRT ist mit einem geringfügig erhöhten Risiko verbunden, dass ein Ovarialkarzinom diagnostiziert wird (siehe Abschnitt 4.4). Aus einer Metaanalyse von 52 epidemiologischen Studien geht ein erhöhtes Ovarialkarzinomrisiko für Frauen hervor, die zurzeit HRT anwenden, im Vergleich zu Frauen, die HRT nie angewendet haben (RR 1,43; 95 % KI 1,31-1,56). Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die eine HRT 5 Jahre lang anwenden, tritt ein zusätzlicher Fall pro 2.000 Anwenderinnen auf. Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die keine HRT anwenden, werden über einen 5-Jahres-Zeitraum etwa 2 Fälle von Ovarialkarzinom pro 2.000 Frauen diagnostiziert.

Venöse Thromboembolien

Das Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie (VTE), z. B. einer Thrombose der tiefen Bein- bzw. Beckenvenen oder einer Lungenembolie, ist bei einer HRT um das 1,3- bis 3-Fache erhöht. Das Auftreten eines solchen Ereignisses ist während des ersten Behandlungsjahres wahrscheinlicher als in den Folgejahren der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4). Die diesbezüglichen Ergebnisse der WHI-Studien sind im Folgenden dargestellt.

WHI-Studien - zusätzliches Risiko für VTE nach 5-jähriger HRT

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Relatives Risiko (95 % KI)	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 5 Jahren
Orale Estrogen-Monotherapie³			
50 - 59	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (-3 - 10)
Kombinierte orale Estrogen-Gestagen-Therapie			
50 - 59	4	2,3 (1,2 - 4,3)	5 (1 - 13)

³ Studie bei Frauen ohne Uterus

Koronare Herzkrankheit

Bei Anwenderinnen einer kombinierten Estrogen-Gestagen-HRT im Alter von über 60 Jahren ist das Risiko für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit leicht erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

Schlaganfall

Die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie oder einer kombinierten Estrogen-Gestagen-Therapie ist verbunden mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten Risiko für einen ischämischen Schlaganfall. Das Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall ist unter einer HRT nicht erhöht.

Dieses relative Risiko ist unabhängig vom Alter oder von der Anwendungsdauer. Da das Ausgangsrisiko jedoch stark vom Alter abhängt, erhöht sich das Gesamtrisiko bei Frauen unter einer HRT mit zunehmendem Alter (siehe Abschnitt 4.4).

Kombinierte WHI-Studien - zusätzliches Risiko für ischämischen Schlaganfall⁴ nach 5-jähriger HRT

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placeboarm über 5 Jahre	Relatives Risiko (95 % KI)	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen über 5 Jahre
50 - 59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1 - 5)

⁴ Es wurde nicht zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall unterschieden.

In Zusammenhang mit einer Estrogen-/Gestagen-Behandlung wurden weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen berichtet:

- Erkrankung der Gallenblase
- Haut- und Unterhauterkrankungen: Chloasma, Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura
- wahrscheinliche Demenz bei Frauen im Alter von über 65 Jahren (siehe Abschnitt 4.4).

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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Orale Dosierungen von bis zu 3 g Medroxyprogesteronacetat wurden gut vertragen. Die Behandlung einer Überdosierung sollte symptomatisch und unterstützend erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene
ATC-Code: G03DA02

Wirkmechanismus

Medroxyprogesteronacetat ist ein C21-Derivat des Progesterons. Aufgrund seiner chemischen Modifizierung an C6 bzw. C17 ist bei Medroxyprogesteronacetat im Gegensatz zu Progesteron auch eine orale Applikation möglich.

Bei Frauen mit ausreichender endogener Estrogenproduktion transformiert Medroxyprogesteronacetat ein in der Proliferationsphase befindliches Endometrium in die Sekretionsphase. Bei den höheren, für die Behandlung der Endometriose eingesetzten Dosierungen, tritt eine weitgehende Atrophisierung des gesamten Endometriums auf. Weitere Wirkungen sind Erhöhung der Viskosität des Zervikalschleims, bei entsprechender Dosierung Unterdrückung der Gonadotropine und dann Hemmung der Follikelreifung und Ovulation. Wie Progesteron bewirkt

Medroxyprogesteronacetat einen Anstieg der Basaltemperatur. Medroxyprogesteronacetat weist keine estrogenen Eigenschaften auf.

Da Estrogene das Endometriumwachstum fördern, erhöht die ungehinderte Estrogengabe das Risiko von Endometriumhyperplasie und -karzinom. Die Zugabe eines Gestagens reduziert das estrogenbedingte Risiko einer Endometriumhyperplasie bei Frauen ohne Hysterektomie deutlich.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Medroxyprogesteronacetat wird nach oraler Gabe gut aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Maximale Plasmaspiegel werden nach ca. 1–4 Stunden erreicht.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung beträgt 90 % für Medroxyprogesteronacetat.

Biotransformation und Elimination

Medroxyprogesteronacetat wird in der Leber hydroxyliert und sowohl renal in konjugierter Form als auch fäkal ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 24 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Aus neueren epidemiologischen Untersuchungen ergeben sich allenfalls geringfügige Erhöhungen des Brustkrebsrisikos im Zusammenhang mit intramuskulären Depotinjektionen von Medroxyprogesteronacetat zur Kontrazeption, vor allem bei Frauen unter 35 Jahren. Die mögliche Risikoerhöhung durch Depot-Medroxyprogesteronacetat liegt in der gleichen Größenordnung, wie sie für orale Kontrazeptiva beschrieben wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Reproduktionstoxizität

Medroxyprogesteronacetat hatte bei Kaninchen embryonale Wirkungen und verursachte bei subletalen Dosen Gaumenspalten. Dieser Effekt ist nicht unerwartet, da Medroxyprogesteronacetat kortikosteroide Eigenschaften aufweist. Bei Primaten und auch beim Menschen sind Vermännlichung bzw. Verweiblichung von Feten beschrieben worden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)
- mikrokristalline Cellulose
- Lactose-Monohydrat
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
- Maisstärke
- hochdisperses Siliciumdioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.



6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC-Aluminiumblisterpackung in Packungen mit 30, 60 und 100 Tabletten
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

6608977.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

02. April 2004

10. STAND DER INFORMATION

September 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig