

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

MPA 250 mg HEXAL, Tabletten

MPA 500 mg HEXAL, Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

MPA 250 mg HEXAL

1 Tablette enthält 250 mg Medroxyprogesteronacetat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 115,2 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

MPA 500 mg HEXAL

1 Tablette enthält 500 mg Medroxyprogesteronacetat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 230,4 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

MPA 250 mg HEXAL

Weiß, runde Tabletten mit einseitiger Bruchkerbe. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

MPA 500 mg HEXAL

Weiß, oblonge Tabletten mit einseitiger Bruchkerbe. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur palliativen Behandlung bei folgenden hormonabhängigen Tumoren:

- metastasierendes Mammakarzinom
- fortgeschrittenes Endometriumkarzinom

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

MPA HEXAL sollte nur durch oder unter der Aufsicht von erfahrenen Onkologen verabreicht werden.

Dosierung

Die Dosierung muss stets individuell erfolgen, dabei ist zu berücksichtigen, dass die pharmakokinetischen Parameter von Medroxyprogesteronacetat sich je nach Applikationsart erheblich unterscheiden.

Zur Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms wird üblicherweise folgende Dosierung empfohlen: 300-1.000 mg Medroxyprogesteronacetat pro Tag.

Beim Endometriumkarzinom werden als gebräuchlichste Dosierung 300-600 mg Medroxyprogesteronacetat pro Tag oral gegeben.

Die Behandlung sollte fortgesetzt werden, solange die Patientin auf die Therapie anspricht und diese verträgt.

Leberinsuffizienz

Der Einfluss einer bestehenden Leberkrankheit auf die Pharmakokinetik von Medroxyprogesteronacetat (MPA) wurde in klinischen Studien nicht untersucht. Allerdings wird MPA fast ausschließlich über Metabolisierung in der Leber ausgeschieden. Steroidhormone werden bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz nur schlecht metabolisiert. Medroxyprogesteronacetat ist bei schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Niereninsuffizienz

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

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Patienten

Es gibt keine speziellen Dosierungsempfehlungen für ältere Patienten.

Art der Anwendung

Die entsprechende Anzahl Tabletten wird, auf 1-3 Gaben pro Tag verteilt, mit etwas Flüssigkeit nach den Mahlzeiten unzerkaut eingenommen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bekannte oder vermutete Schwangerschaft und Stillzeit
- Vaginalblutungen unklarer Genese
- schwere Leberfunktionsstörungen (z. B. Dubin-Johnson-Syndrom, Rotor-Syndrom, idiopathischer Schwangerschaftsikterus)
- unklare Blutung des Harntrakts
- Hyperkalzämie
- unbehandelte oder nicht ausreichend behandelte Hypertonie
- unbehandelter oder nicht ausreichend behandelter Diabetes mellitus
- Thromboembolien, Thrombophlebitis (insbesondere nach vorangegangener Lungenembolie oder apoplektischem Insult)
- verhaltener Abort
- Verdacht auf Mammakarzinom oder Mammakarzinom im Frühstadium

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor Therapiebeginn ist eine Schwangerschaft auszuschließen und, falls erforderlich, für einen sicheren Konzeptionsschutz zu sorgen. Ebenso wird eine Untersuchung der Brust und der Beckenorgane sowie ein Papanicolaou-Abstrich empfohlen.

Beim Auftreten irregulärer Vaginalblutungen müssen geeignete diagnostische Maßnahmen zu deren Abklärung ergriffen werden.

Medroxyprogesteronacetat kann eine Flüssigkeitsretention verursachen. Vorsicht ist daher geboten bei Patienten, deren vorbestehender Gesundheitszustand (Epilepsie, Migräne, kardiorenale Störungen) durch die Flüssigkeitsretention ungünstig beeinflusst werden kann.

Patientinnen mit Depressionen in der Vorgeschichte sollten sorgfältig überwacht werden. Beim Wiederauftreten dieser Symptome sollte die Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat abgebrochen werden.

Diabetische Patienten sollten während der Behandlung sorgfältig überwacht werden, da Medroxyprogesteronacetat die Glukosetoleranz senken kann.

Bei der Untersuchung von Gewebeproben ist der Pathologe über die Behandlung mit Progestagenen zu unterrichten.

Der Arzt/das Labor sollte beachten, dass folgende Biomarker durch die Anwendung von MPA eventuell sinken könnten (siehe auch Abschnitt 4.5):

- Steroid-Werte im Plasma/Harn (z. B. Östrogen, Pregnanol, Progesteron, Kortisol, Testosteron)
- Gonadotropin-Werte im Plasma/Harn (z. B. LH [Luteinisierendes Hormon] und FSH [Follikelstimulierendes Hormon])
- SHBG (Sexualhormon-bindendes Globulin)

Bei plötzlichem, teilweisem oder komplettem Verlust der Sehkraft oder plötzlich auftretendem Exophthalmus, Diplopie oder Migräne muss die Medikation bis zur Abklärung der Ursachen unterbrochen werden. Bei Papillenödem oder retinovaskulären Läsionen sollte Medroxyprogesteronacetat nicht mehr verabreicht werden.

Ein kausaler Zusammenhang von MPA mit dem Auslösen von thrombotischen oder thromboembolischen Störungen konnte zwar nicht festgestellt werden, eine regelmäßige Kontrolle der Gerinnungsparameter wird aber empfohlen. Bei Patienten mit venösen Thromboembolien in der Anamnese wird eine Behandlung mit MPA allerdings nicht empfohlen. MPA sollte bei Patienten, die unter Behandlung mit MPA venöse Thromboembolien zeigen, abgesetzt werden.

Vorsicht ist geboten bei bestehender Hypertonie oder Herzinsuffizienz.

Medroxyprogesteronacetat kann cushingoide Symptome erzeugen.

Bei manchen Patienten kann Medroxyprogesteronacetat die Nebennierenfunktion beeinträchtigen.

Durch die Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat kann, wie auch durch die Behandlung mit anderen Gestagenen, der Beginn der Wechseljahre verdeckt werden.

Meningeome

Es wurden Fälle von Meningeomen (einzeln und multipel) bei Patientinnen, die über einen längeren Zeitraum (mehrere Jahre) mit Medroxyprogesteronacetat behandelt wurden, berichtet. Patientinnen sollten im Einklang mit der klinischen Praxis auf Anzeichen und Symptome von Meningeomen überwacht werden. Wird bei einer Patientin ein Meningeom diagnostiziert, so sollte die Notwendigkeit einer weiteren Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat von Fall zu Fall unter Berücksichtigung des individuellen Nutzens und der individuellen Risiken sorgfältig geprüft werden. In einigen Fällen wurde nach Absetzen der Behandlung mit Depot-Medroxyprogesteronacetat eine Schrumpfung des Meningeoms beobachtet.

Abnahme der Knochendichte (BMD)

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

Da klinische Daten mit intramuskulär verabreichtem Depot-Medroxyprogesteron (DMPA-IM) eine Abnahme der Knochendichte gezeigt haben, ist bei Frauen jeden Alters, die länger als 2 Jahre mit MPA HEXAL behandelt werden, eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Bewertung durchzuführen.

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

Bei Patienten, die über einen langen Zeitraum mit Medroxyprogesteronacetat behandelt werden, empfiehlt es sich, die Knochendichte zu bestimmen.

MPA HEXAL enthält Lactose und Natrium

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

MPA HEXAL 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

Bei gleichzeitiger Anwendung hoher Medroxyprogesteronacetatdosen und Aminogluthetimid werden die Serumkonzentrationen von Medroxyprogesteronacetat signifikant reduziert. Die Wirksamkeit von Medroxyprogesteronacetat kann daher verringert werden.

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

Aufgrund der Verminderung der Glukosetoleranz ist die Insulineinstellung bzw. jene oraler Antidiabetika genau zu überwachen.

Ritonavir und Nelfinavir sind zwar als starke Inhibitoren bekannt, zeigen aber bei gemeinsamer Anwendung mit Steroidhormonen induzierende Eigenschaften.

Pflanzliche Zubereitungen mit Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) können die Metabolisierung von Gestagenen induzieren, und die Gestagenkonzentrationen können daher reduziert werden.

Bei einer gemeinsamen Verabreichung von Ciclosporin und MPA wurden Erhöhungen der Plasmaspiegel von Ciclosporin und/oder verminderte Plasmaspiegel von MPA beschrieben.

Wechselwirkungen mit oralen Antikoagulanzen wurden in seltenen Fällen beschrieben, ein Kausalzusammenhang konnte jedoch nicht bestätigt werden.

Bei Anwendung gemeinsam mit Zytostatika können Gestagene die hämatologische Toxizität der Chemotherapie vermindern.

Besondere Vorsicht ist angezeigt, wenn Gestagene gemeinsam mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die ebenfalls zu Flüssigkeitsretention führen können, wie etwa NSAR und Vasodilatoren.

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.

Folgende Labortestwerte können verändert sein

Gonadotropinspiegel, Plasmaprogesteronspiegel, Harnpregnandiolspiegel, Plasmatestosteronspiegel (beim Mann), Plasmaöstrogenspiegel (bei der Frau), Plasmakortisolspiegel, Glukosetoleranz/Blutzuckerspiegel, Metyrapontest, Gerinnungsfaktoren VII, VIII, IX und X steigen, LDH-Spiegel steigen, ACTH- und Hydrokortisonspiegel können reduziert sein.

Schilddrüsenfunktionstest: PBI und T3 sinken

Gestagene können auch die Ergebnisse von Leberfunktionstests beeinflussen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

MPA HEXAL darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Vor Beginn der Behandlung muss das Bestehen einer Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Stillzeit

Medroxyprogesteronacetat und seine Metabolite werden in die Muttermilch ausgeschieden. Es ist nicht bekannt, ob eine hochdosierte Therapie mit Medroxyprogesteronacetat Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Kinder oder auf die Laktation hat. MPA HEXAL ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Im Hinblick auf die möglichen Nebenwirkungen ist eine Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens nicht auszuschließen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten 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)

Die durch MPA HEXAL auftretenden Nebenwirkungen sind häufig abhängig von der Dosishöhe und der Therapiedauer.

Systemorganklassen	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				benigne Neoplasmen, Meningeom
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktionen	Anaphylaxie, anaphylaktoide Reaktionen
Endokrine Erkrankungen		kortikoidähnliche Wirkungen (z. B. Cushing-Symptomatik), Virilismus		länger anhaltende Anovulation
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	gesteigerter Appetit	Verschlechterung eines Diabetes mellitus, Hyperkalzämie (bei Knochenmetastasen)		
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Depression, Euphorie, Veränderung der Libido, Ängstlichkeit, Reizbarkeit	Nervosität	Verwirrung
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindel, Zittern		zerebraler Insult, Schläfrigkeit	Konzentrationsstörungen, Koordinationsstörungen, adrenerge Wirkungen
Augenerkrankungen				Retinalthrombose, diabetischer Katarakt, Sehstörungen
Herzerkrankungen		dekompensierte Herzinsuffizienz	Herzinfarkt	Tachykardie, Palpitationen
Gefäßerkrankungen		Thrombophlebitis, thromboembolische Ereignisse		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Lungenembolie		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen, Obstipation, Übelkeit, Dyspepsie	Diarrhö, Mundtrockenheit		

Systemorganklassen	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen			Gelbsucht	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Hyperhidrose	Angioödem, Akne, Hirsutismus	Alopezie, Exanthem	Erythema multiforme, Erythema nodosum, Urtikaria, Pruritus, Seborrhö, Hypertrichose, Photosensitivitätsreaktion, Hyperpigmentierung der Haut
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelschmerzen	Muskelkrämpfe	Rückenschmerzen	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	erektile Dysfunktion (bei Behandlung von Männern)			Glucosurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		dysfunktionelle uterine Blutungen (unregelmäßig, vermehrt, verringert, Schmierblutungen), Brustschmerzen		Amenorrhö, Gebärmutterhalserosionen, Veränderungen der zervikalen Sekretion, Galaktorrhö, Empfindlichkeit der Brüste, Scheidentrockenheit, Störung der Spermatogenese (bei Behandlung von Männern), Dysmenorrhö, Candidainfektionen, Scheidenentzündungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ödeme/Flüssigkeitsretention, Müdigkeit		allgemeines Unwohlsein, Fieber	Irritationen
Untersuchungen	Gewichtszunahme		verminderte Glukosetoleranz, erhöhter Blutdruck	Leberfunktionsstörungen (Anstieg der Transaminasen), erhöhte Leukozyten- und Thrombozytenzahlen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Patientinnen, welche mit Gestagen-Präparaten (wie MPA HEXAL) behandelt wurden, beobachtet:

- Zystitis-ähnliche Symptome
- juckender oder nicht juckender Hautausschlag sowie Gelbsucht infolge Stauung der Gallenflüssigkeit (cholestaticher Ikterus)
- erhöhte Serum LDL-Werte, erniedrigte HDL-Werte

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 Dosen bis zu 3 g/Tag werden gut toleriert. Die Behandlung der Überdosierung erfolgt symptomatisch und unterstützend.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Endokrine Therapie, Gestagene
ATC-Code: L02AB02

Wirkmechanismus

Medroxyprogesteronacetat ist ein synthetisches, von Progesteron abgeleitetes Steroidhormon. Es zeigt eine ausgeprägte gestagene Wirkung, bei lediglich geringer östrogenen und androgenen Aktivität. In entsprechender Dosierung unterdrückt es die hypophysäre Sekretion der gonadotropen Hormone und führt dadurch bei Frauen im gebärfähigen Alter zur Anovulation. Beim Mann unterdrückt Medroxyprogesteronacetat die endogene Testosteronproduktion in den Leydig'schen Zellen des Hodens.

Die antitumorigene Wirkung entsprechender Medroxyprogesteronacetat-Dosen ist auf deren Wirkung auf die Hypophysen-Gonaden-Achse, auf direkte und Östrogen-Rezeptor-vermittelte Gewebswirkung zurückzuführen. Kortikoidartige Effekte wurden bei hoher Dosierung beobachtet.

Für oral verabreichtes Medroxyprogesteronacetat wurde in hohen Dosen eine antikachektische Wirkung nachgewiesen, die zu gesteigertem Appetit, Vermeidung von weiterem Gewichtsverlust und zur Besserung einer chronischen Übelkeit bei fortgeschrittenen Tumorpatienten geführt hat.

Klinische Studien**Studien zur Knochendichte (BMD)*****Änderungen der Knochendichte bei erwachsenen Frauen***

Die Ergebnisse einer Vergleichsstudie über die Änderungen der Knochendichte innerhalb zweier Untersuchungsgruppen (DMPA-SC [subkutan] versus DMPA-IM [intramuskulär]) ergab nach einer Behandlungsdauer von 2 Jahren ähnliche Werte. Die Durchschnittswerte der Knochendichteänderung in der DMPA-SC-Gruppe werden in Tabelle 1 prozentual dargestellt.

Tabelle 1: Prozentuale Durchschnittswerte (Konfidenzintervall von 95 %) der Änderungen an Knochendichte, bezogen auf den Ausgangswert bei erwachsenen Frauen unter Anwendung von DMPA-SC

Behandlungsdauer	Lendenwirbelsäule		Hüfte		Oberschenkel	
	N	Ø – Änderung in % (95 % KI)	N	Ø – Änderung in % (95 % KI)	N	Ø – Änderung in % (95 % KI)
1 Jahr	166	-2,7 (-3,1 bis -2,3)	166	-1,7 (-2,1 bis -1,3)	166	-1,9 (-2,5 bis -1,4)
2 Jahre	106	-4,1 (-4,6 bis -3,5)	106	-3,5 (-4,2 bis -2,7)	106	-3,5 (-4,3 bis -2,6)

KI = Konfidenzintervall

In einer weiteren kontrollierten klinischen Studie an erwachsenen Frauen, die DMPA-IM bis zu 5 Jahre lang angewendet hatten, wurde im Vergleich zur Kontrollgruppe eine Abnahme der Knochendichte in der Wirbelsäule und im Hüftknochen von durchschnittlich 5 bis 6 % beobachtet. Die Abnahme an Knochendichte war in den ersten zwei Jahren der Anwendung stärker ausgeprägt als in den folgenden Jahren.

Während der Nachbeobachtungsphase nach Absetzen von DMPA-IM konnte eine Erhöhung der Knochendichte festgestellt werden, die annähernd den Ausgangswerten entsprach. Nach längerer Behandlungsdauer war die Wiederherstellungsrate der Knochendichte verlangsamt.

In derselben klinischen Studie wurden eine begrenzte Anzahl von Frauen, die über einen Zeitraum von 5 Jahren DMPA-IM angewendet hatten, nach dem Absetzen von DMPA-IM für 2 Jahre nachbeobachtet. Die Knochendichte erhöhte sich während des 2-jährigen Zeitraums nach Therapieende bis in den Ausgangswertbereich. Zwei Jahre nach dem Absetzen der DMPA-Injektionen hatte die durchschnittliche Knochendichte in allen 3 Skelettabschnitten zugenommen, aber es bestanden weiterhin Defizite.

Zusammenhang zwischen Frakturhäufigkeit und Anwendung von DMPA-IM (150 mg) bei Frauen im gebärfähigen Alter

Eine groß angelegte retrospektive Kohortenstudie unter Verwendung der GPRD-Datenbank (General Practice Research Database) umfasste 41.876 Frauen, die DMPA zur Empfängnisverhütung anwendeten. Für die Studie lagen Daten für 6 bis 24 Monate vor der ersten DMPA-Anwendung und für durchschnittlich 5,5 Jahre nach der ersten DMPA-Injektion vor. Das Frakturrisiko war insgesamt in der DMPA-Kohorte im Vergleich zu Nichtanwenderinnen „vor“ und „nach“ der DMPA-Anwendung höher. Das Frakturrisiko wurde zwischen den Zeiträumen „nach“ der ersten DMPA-Injektion gegenüber dem Zeitraum „vor“ der ersten Injektion verglichen: Relatives Risiko (Incident Risk Ratio) = 1,01 (95 % KI: 0,92; 1,11). Dies legt nahe, dass DMPA nicht zu einem erhöhten Frakturrisiko führt.

Der maximale Nachbeobachtungszeitraum betrug in dieser Studie 15 Jahre, daher können mögliche Auswirkungen von DMPA über den Zeitraum von 15 Jahren hinaus nicht erfasst werden. Hervorzuheben ist, dass in dieser Studie nicht nachgewiesen werden konnte, dass die Anwendung von DMPA eine Auswirkung auf das Frakturrisiko im späteren Leben, d. h. nach der Menopause, hat.

Basierend auf den Ergebnissen einer französischen epidemiologischen Fall-Kontroll-Studie wurde ein Zusammenhang zwischen Medroxyprogesteronacetat und Meningeom beobachtet. Diese Studie basierte auf Daten des französischen nationalen Gesundheitsdatensystems (SNDS – Système National des données de santé) und umfasste eine Population von 18.061 Frauen, die wegen eines Meningeoms intrakranial operiert wurden, sowie 90.305 Frauen ohne Meningeom. Die Exposition gegenüber injizierbarem Medroxyprogesteronacetat 150 mg/3 ml wurde zwischen Frauen, die wegen eines Meningeoms intrakranial operiert wurden und zwischen Frauen ohne Meningeom verglichen. Die Analysen zeigten ein erhöhtes Risiko für Meningeome im Zusammenhang mit der Anwendung von Medroxyprogesteronacetat 150 mg/3 ml (9/18.061 (0,05 %) vs. 11/90.305 (0,01 %), OR 5,55 (95 % CI 2,27 bis 13,56)). Dieses erhöhte Risiko scheint in erster Linie mit einer längeren Anwendung (≥ 3 Jahre) von Medroxyprogesteronacetat in Verbindung zu stehen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Medroxyprogesteronacetat wird nach oraler Gabe rasch aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Bei Verabreichung von 1.000 mg Medroxyprogesteronacetat kommt es nach 30 Minuten zu einem raschen Plasmaspiegelanstieg. Maximale Plasmaspiegel werden nach 2-4 Stunden erreicht. Bei Absetzen der Therapie fällt der Medroxyprogesteronacetat-Blutspiegel in ca. 2-5 Tagen wieder ab. Die Eliminationshalbwertszeit liegt zwischen ca. 30 und 60 Stunden.

Nach intramuskulärer Injektion wird Medroxyprogesteronacetat langsam freigesetzt. Von Injektion zu Injektion erhöht sich die resorbierte Menge, was zu einem langsamen Anstieg der Plasmaspiegel führt. Die Kumulation unter intramuskulärer Applikation ist somit wesentlich ausgeprägter als bei der oralen Therapie. Die Eliminationshalbwertszeit ist gegenüber der peroralen Gabe deutlich verlängert (4-6 Wochen), demzufolge sind nach Absetzen der intramuskulären Therapie hohe Medroxyprogesteronacetat-Spiegel noch Wochen nach Beendigung der Behandlung zu beobachten. Dies ist insbesondere bei einer eventuell notwendig werdenden Therapieumstellung zu berücksichtigen.

Medroxyprogesteronacetat wird zu etwa 93-95 % an Plasmaproteine gebunden.

Medroxyprogesteronacetat wurde beim Menschen unter anderem in der Leber, im Dünndarm, im Kolon, im Fettgewebe, in den Nieren, im Ovar, im Myometrium und in den Erythrozyten nachgewiesen.

Medroxyprogesteronacetat tritt in die Muttermilch über.

Medroxyprogesteronacetat wird in der Leber hydroxyliert und sowohl renal (20-50 %) in konjugierter Form, als auch fäkal (5-10 %) ausgeschieden.

Im therapeutischen Bereich liegen offenbar Blutspiegel von ca. 100-200 ng Medroxyprogesteronacetat pro ml. Diese werden im Allgemeinen bei täglicher intramuskulärer Applikation von 500-1.000 mg Medroxyprogesteronacetat in 3-4 Wochen erreicht und anschließend mit einer wöchentlichen intramuskulären Injektion aufrechterhalten.

Bei oraler Gabe (Tabletten) werden im Allgemeinen Blutspiegel von ca. 100-200 ng Medroxyprogesteronacetat pro ml durch tägliche Gaben von 1.000 mg Medroxyprogesteronacetat erreicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die akute Toxizität von MPA HEXAL nach oraler Aufnahme ist gering, die LD₅₀ beträgt bei Ratten mehr als 10 g/kg. Nach parenteraler Gabe ist, abhängig vom Applikationsweg, mit einer höheren akuten Toxizität zu rechnen. Nach intravenöser Gabe an Mäuse wurde die niedrigste LD₅₀ von 376 mg/kg ermittelt.

Chronische Toxizität

In Studien zur Toxizität nach wiederholter Gabe hoher Medroxyprogesteronacetat-Dosen an Ratten, Hunden und Affen wurden ähnliche Effekte wie nach anderen Gestagenen beschrieben, vor allem atrophische Veränderungen der Gonaden und Veränderungen der hormonellen Regulation. Bei Affen und Hunden wurden Erhöhungen der Plasmakonzentrationen von Insulin und Wachstumshormon sowie Verminderung von Kortisol, Estradiol und Schilddrüsenhormon gefunden.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Ausführliche *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen mit Medroxyprogesteronacetat ergaben keine Anhaltspunkte für eine mutagene Wirkung.

Langzeituntersuchungen an Mäusen und Ratten erbrachten keine Hinweise auf einen tumorerzeugenden Effekt. In Untersuchungen an Hunden wurde eine vermehrte Häufigkeit von Mammatumoren nach Medroxyprogesteronacetat beobachtet. Da auch Effekte auf den Uterus (Metritis, Endometriumhyperplasie) ausgeprägt waren und das natürliche Gestagen Progesteron ebenfalls die Häufigkeit von Mammatumoren vermehrte, wurde auf eine speziesspezifisch erhöhte Sensitivität bei Hunden geschlossen. In 10-Jahres-Studien an Affen wurde eine erhöhte Rate nodulärer Hyperplasien der Brustdrüse gefunden.

Reproduktionstoxizität

Medroxyprogesteronacetat hatte bei Kaninchen embryotale Wirkungen und verursachte bei subletalen Dosen Gaumenspalten. 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.)
- Lactose-Monohydrat
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
- Maisstärke
- Povidon K 25

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

Weiß/opake Blisterpackung (PVC/Aluminium)

Originalpackungen mit 20, 50 und 100 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Hexal AG

Industriestraße 25

83607 Holzkirchen

Telefon: (08024) 908-0

Telefax: (08024) 908-1290

E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

MPA 250 mg HEXAL

7955.01.00

MPA 500 mg HEXAL

7955.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen

01. Dezember 1986

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen

31. März 2004

10. STAND DER INFORMATION

November 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig