

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Depo-Clinovir®
150 mg
Injektionssuspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Medroxyprogesteronacetat

1 Fertigspritze (1 ml) Depo-Clinovir enthält 150 mg Medroxyprogesteronacetat (MPA) in steriler wässriger Suspension.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Methyl-4-hydroxybenzoat: 1,35 mg in 1,00 ml
Propyl-4-hydroxybenzoat: 0,15 mg in 1,00 ml
Natrium: 3,4 mg in 1,00 ml

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension (zur intramuskulären Injektion), Fertigspritze

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Schwangerschaftsverhütung von längerer Dauer (3 Monate) nur bei Frauen, die andere Methoden der Kontrazeption nicht vertragen oder für die orale Kontrazeptiva nicht geeignet sind.

Besondere Hinweise:

Nur Frauen mit normalem Zyklusverlauf dürfen Depo-Clinovir erhalten. Vor Anwendung von Depo-Clinovir soll eine gründliche allgemeinärztliche sowie gynäkologische Untersuchung durchgeführt werden.

Während der Anwendung von Depo-Clinovir sind zunächst nach 3 Monaten und später in halbjährlichen Abständen jeweils allgemeinärztliche und gynäkologische Untersuchungen durchzuführen, um unerwünschte Wirkungen frühzeitig erfassen zu können.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Eine Depo-Clinovir Fertigspritze wird tief intramuskulär injiziert (M. gluteus oder deltoideus).

Art der Anwendung

Die Verabreichung der ersten Injektion sollte innerhalb von 5 Tagen nach dem Einsetzen einer normalen Menstruation erfolgen. Die zweite und die darauf folgenden Injektionen müssen in einem Abstand von jeweils 12 bis 13 Wochen erfolgen. Beträgt das Intervall seit der letzten Injektion mehr als 13 Wochen, ist vor der nächsten Injektion eine Schwangerschaft auszuschließen.

Post partum: Sofern nicht gestillt wird, muss die Injektion während der ersten 5 Tage *post partum* erfolgen, um eine Schwangerschaft auszuschließen. Muss die Injektion zu einem anderen Zeitpunkt gegeben werden, ist das Vorliegen einer Schwangerschaft zuvor auszuschließen.

Stillenden Frauen darf die Injektion erst nach Ablauf von 6 Wochen nach der Entbindung verabreicht werden, wenn das

Enzymssystem des Säuglings weiter entwickelt ist (siehe Abschnitt 4.6).

Es gibt Hinweise darauf, dass es bei Frauen, denen Depo-Clinovir unmittelbar im Wochenbett verordnet wurde, zu anhaltenden und starken Blutungen kommen kann. Daher sollte dieses Arzneimittel im Wochenbett mit Vorsicht eingesetzt werden. Frauen, die erwägen, dieses Arzneimittel unmittelbar nach der Geburt oder einem Schwangerschaftsabbruch einzusetzen, sollten auf das erhöhte Risiko für ein Auftreten starker oder anhaltender Blutungen hingewiesen werden. Ärzte seien daran erinnert, dass die Ovulation bei einer nicht stillenden Frau bereits 4 Wochen nach der Geburt einsetzen kann.

Wechsel von anderen Kontrazeptiva:

Beim Wechsel von anderen Verhütungsmethoden auf Depo-Clinovir ist darauf zu achten, dass zum Zeitpunkt der ersten Injektion ein kontinuierlicher Empfängnischutz besteht, wobei der Wirkmechanismus von beiden Verhütungsmethoden zu berücksichtigen ist (z. B. hat die erste Injektion bei Patientinnen, die von oralen Kontrazeptiva zu Depo-Clinovir wechseln, innerhalb von 7 Tagen nach der letzten Pilleneinnahme zu erfolgen).

Anwendung bei eingeschränkter Leberfunktion:

Die Auswirkungen von Lebererkrankungen auf die Pharmakokinetik von Depo-Clinovir sind nicht bekannt. Da Depo-Clinovir überwiegend hepatisch eliminiert wird, kann es möglicherweise von Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen nur unzureichend metabolisiert werden (siehe Abschnitt 4.3).

Anwendung bei eingeschränkter Nierenfunktion:

Die Auswirkungen von Nierenkrankungen auf die Pharmakokinetik von Depo-Clinovir sind nicht bekannt. Da Depo-Clinovir jedoch fast ausschließlich über die Leber eliminiert wird, sollte eine Dosisanpassung bei Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht erforderlich sein.

Dauer der Anwendung:

Unter Berücksichtigung der in den Abschnitten 4.1 und 4.4 genannten Hinweise ist eine längerfristige Anwendung von Depo-Clinovir möglich.

Kinder und Jugendliche

Die intramuskuläre Anwendung von MPA vor der Menarche ist kontraindiziert.

Es liegen Untersuchungen zur Anwendung bei heranwachsenden Frauen (12 bis 18 Jahre) vor. Abgesehen von den Bedenken im Hinblick auf den Knochendichteverlust kann davon ausgegangen werden, dass die Verträglichkeit und Wirksamkeit von intramuskulärem MPA bei erwachsenen Frauen und heranwachsenden Frauen nach der Menarche vergleichbar sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

4.3 Gegenanzeigen

Depo-Clinovir darf nicht angewendet werden – bei Überempfindlichkeit gegen Medroxyprogesteronacetat, Alkyl-4-hydroxybenzoate (Parabene) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,

- bei bestehender oder vermuteter Schwangerschaft (siehe ausführlich in Abschnitt 4.6),
- bei ungeklärten vaginalen Blutungen,
- bei Venenentzündungen oder Thromboembolie,
- bei akuten oder in der Vergangenheit aufgetretenen zerebrovaskulären Erkrankungen,
- bei Verdacht auf sowie bei bestehendem oder behandeltem Mamma- oder Endometriumkarzinom. Für die Behandlung des Mamma- oder Endometriumkarzinoms ist Medroxyprogesteronacetat in der vorliegenden – zu niedrigen – Dosierung nicht geeignet,
- bei schweren Leberfunktionsstörungen mit und ohne Gelbsucht,
- bei Enzymstörungen, wie Dubin-Johnson- und Rotor-Syndrom,
- wenn während einer früheren Schwangerschaft Gelbsucht, schwerer Juckreiz und Herpes gestationis aufgetreten sind,
- 6 Wochen vor geplanten Operationen sowie nach Unfällen für die Dauer der Ruhigstellung,
- bei Osteoporose.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Depo-Clinovir sollte nicht oder nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung angewendet werden:

- bei Patientinnen mit Porphyrie,
- bei allen Formen eingeschränkter Leberfunktion,
- bei Venenentzündungen oder Thrombosen in der Vorgeschichte.

Von einer erneuten Injektion ist abzusehen, wenn unter der Behandlung auftreten:

- erstmalig migräneartige oder ungewohnt starke Kopfschmerzen,
- akute Sehstörungen jeder Art (Doppelbilder, partieller oder vollständiger Sehverlust) oder Exophthalmus,
- stärkerer Blutdruckanstieg,
- Wiederauftreten von Depressionen,
- krankhafte Veränderungen der Leberfunktionen/ Gelbsucht,
- krankhafte Veränderungen der Hormonspiegel (siehe auch Abschnitt 4.5).

Patientinnen, die in der Vergangenheit wegen Depressionen behandelt wurden, sollten während der Behandlung mit Depo-Clinovir sorgfältig beobachtet werden.

Depressive Verstimmung und Depression stellen bei der Anwendung hormoneller Kontrazeptiva allgemein bekannte Nebenwirkungen dar (siehe Abschnitt 4.8). Depressionen können schwerwiegend sein und sind ein allgemein bekannter Risikofaktor für suizidales Verhalten und Suizid. Frauen sollte geraten werden, sich im Falle von Stimmungsschwankungen und depressiven Symptomen – auch wenn diese kurz nach Einleitung der Behandlung auftreten – mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.

Bei Vorliegen einer Sichelzellanämie ist vor Beginn der Behandlung mit Depo-Clinovir der vollständige Status des roten Blutbildes aufzunehmen und während der Behandlung in monatlichen Abständen zu kontrollieren. Falls dieser sich unter der Behandlung verschlechtert, darf die Behandlung nicht fortgesetzt werden.

Sehr häufig treten Regelstörungen in Form von Schmier- oder Durchbruchblutungen und auch Amenorrhoeen auf. Unerwartete vaginale Blutungen während der Therapie mit Depo-Clinovir sollten abgeklärt werden.

Depo-Clinovir hat eine lang anhaltende kontrazeptive Wirkung. Nach Absetzen des Präparates kann der Wiedereintritt des regelmäßigen Eisprungs stark verzögert sein und unter Umständen mehr als 1 Jahr betragen. Bei Frauen, die nach dem Absetzen des Präparates schwanger werden, beträgt die mediane Zeit zwischen der letzten Dosis und der Empfängnis 10 Monate (Spannweite: 4 bis 31 Monate) und hängt nicht von der Anwendungsdauer ab.

Depo-Clinovir kann zu Flüssigkeitsretention führen. Depo-Clinovir sollte Patienten, deren Krankheitsbild durch Flüssigkeitsretention negativ beeinflusst werden könnte, mit Vorsicht verabreicht 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 Depo-Clinovir sorgfältig beobachtet werden (Glucosetoleranz überprüfen). Bei Diabetikerinnen muss der Antidiabetika- oder der Insulinbedarf eventuell neu eingestellt werden.

Bei Raucherinnen, die hormonhaltige Arzneimittel zur Schwangerschaftsverhütung anwenden, besteht ein erhöhtes Risiko, an zum Teil schwerwiegenden Folgen von Gefäßveränderungen (z. B. Herzinfarkt, Schlaganfall) zu erkranken. Das Risiko nimmt mit zunehmendem Alter und steigendem Zigarettenkonsum zu.

Frauen, die älter als 30 Jahre sind, sollen deshalb nicht rauchen, wenn sie hormonhaltige Arzneimittel zur Verhütung einer Schwangerschaft anwenden. Wenn auf das Rauchen nicht verzichtet wird, sollen andere Verhütungsmethoden angewendet werden, besonders bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren. In diesen Fällen ist der Rat des behandelnden Arztes einzuholen.

Aufgrund des Gehaltes an Methyl-4-hydroxybenzoat und Propyl-4-hydroxybenzoat können bei der Anwendung dieses Arzneimittels Soforttypreaktionen wie Urtikaria, Angioödem, Bronchospasmus, anaphylaktoide Reaktionen und Anaphylaxie auftreten. Möglich sind auch Spättypreaktionen wie Kontaktdermatitis. Depo-Clinovir enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 150 mg/ml, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Frauen sind darauf hinzuweisen, dass Depo-Clinovir keinen Schutz gegen sexuell übertragbare Krankheiten (STIs), einschließlich einer HIV-Infektion (AIDS), bietet. Da es sich bei Depot-Medroxyprogesteronacetat (DMPA) um eine sterile Injektion handelt, erhöht sich bei sachgemäßer Anwendung nicht die Wahrscheinlichkeit einer sexuell übertragbaren Infektion. Safer-Sex-Praktiken, einschließlich der korrekten und konsequenten Verwendung von Kondomen, verringern die Übertragung von STIs durch sexuellen Kontakt, einschließlich HIV.

Wenn solche Symptome/ Risikofaktoren auftreten, muss der Nutzen von Depo-Clinovir gegen mögliche Risiken bei jeder ein-

zelnen Frau abgewogen und mit der Frau diskutiert werden, bevor sie sich für die Anwendung entscheidet. Bei einer Verschlechterung, Exazerbation bzw. dem 1. Auftreten eines derartigen Symptoms bzw. Risikofaktors muss die Frau ihren Arzt aufsuchen. Der Arzt muss dann entscheiden, ob Depo-Clinovir abgesetzt werden soll.

Die Vorteile von Verhütungsoptionen und deren Risiken müssen für jede Frau individuell bewertet werden.

Verlust an Knochendichte

Vor der Anwendung von Depo-Clinovir sollte eine Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen, da es bei Langzeitanwendung von Medroxyprogesteronacetat als Injektion bei Frauen aller Altersgruppen zu einer Verringerung der Knochendichte kommen kann.

Die Anwendung von MPA zur Injektion reduziert den Östrogenspiegel im Serum und ist mit einem signifikanten Verlust an Knochendichte verbunden, da der Knochenmetabolismus mit dem Serum-Östrogenspiegel korreliert (siehe Abschnitt 5.1). Der Knochendichteverlust steigt mit zunehmender Anwendungsdauer und ist bei einigen Frauen möglicherweise nicht vollständig reversibel, wenn die MPA-Behandlung abgesetzt wird und die ovarielle Östrogenbildung wieder ansteigt.

Dieser Verlust an Knochendichte ist in der Adoleszenz und dem frühen Erwachsenenalter von besonderer Bedeutung, da dies eine entscheidende Phase für den Knochenzuwachs ist. Es ist nicht bekannt, ob sich bei jüngeren Frauen durch die Anwendung von MPA die maximale Knochenmasse verringert und das Risiko für osteoporotische Frakturen im späteren Leben, d. h. nach der Menopause, erhöht.

Eine klinische Studie zur Beurteilung der Wirkung von Depo-Clinovir auf die Knochendichte jugendlicher Frauen hat gezeigt, dass die Anwendung mit einem statistisch signifikanten Rückgang der Knochendichte im Vergleich zu den Ausgangswerten verbunden war. Nach dem Absetzen von Depo-Clinovir bei jugendlichen Frauen dauerte die Rückkehr der durchschnittlichen Knochendichte auf die Ausgangswerte für die Lendenwirbelsäule 1,2 Jahre, für die Hüfte 4,6 Jahre und für den Oberschenkelhals mindestens 4,6 Jahre (siehe Abschnitt 5.1). Bei einigen Teilnehmerinnen kehrte die Knochendichte während der Nachbeobachtungsdauer jedoch nicht vollständig auf die Ausgangswerte zurück, und die Langzeitergebnisse für diese Gruppe sind nicht bekannt.

Eine groß angelegte Beobachtungsstudie bei vorwiegend erwachsenen Anwenderinnen von Kontrazeptiva zeigte, dass die Anwendung von Depo-Clinovir nicht zu einem erhöhten Risiko von Knochenfrakturen führte. Wichtig ist, dass diese Studie nicht klären konnte, ob DMPA die Frakturrate im späteren Leben beeinflusst (siehe Abschnitt 5.1 – Zusammenhang zwischen Frakturhäufigkeit und Anwendung von DMPA-IM bei Frauen im gebärfähigen Alter).

MPA sollte zur Empfängnisverhütung über einen längeren Zeitraum (z. B. länger als 2 Jahre) nur dann angewendet werden, wenn andere Verhütungsmethoden nicht angezeigt sind. Bei langfristiger Anwendung von MPA sollte in regelmäßigen Abständen die Knochendichte überprüft werden. Bei heranwachsenden Frauen sollte bei der Auswertung der Knochendichte das Alter der Patientin und der Reifegrad des Skelettes mit berücksichtigt werden.

Bei Frauen mit erhöhtem Osteoporoserisiko sollten bei der Nutzen-Risiko-Bewertung einer MPA-Behandlung andere Verhütungsmethoden in Betracht gezogen werden. Bei Patientinnen mit Osteoporoserisiko (z. B. metabolische Knochenkrankheit, chronischer Alkohol- und/ oder Nikotinkonsum, niedriger Body-Mass-Index oder Essstörungen, z. B. Anorexia nervosa oder Bulimie, Fraktur nach leichtem Trauma in der Anamnese, Osteoporose in der Familienanamnese, Langzeitanwendung von Arzneimitteln, die die Knochenmasse reduzieren können, wie Antikonvulsiva oder Kortikosteroide) kann die MPA-Behandlung ein zusätzliches Risiko darstellen.

Eine ausreichende Calcium- und Vitamin-D-Zufuhr wird empfohlen.

Brustkrebs

Brustkrebs tritt bei Frauen unter 40 Jahren selten auf, unabhängig davon, ob sie hormonelle Verhütungsmittel anwenden oder nicht.

Ergebnisse epidemiologischer Studien verweisen hinsichtlich des Brustkrebsrisikos auf einen geringen Unterschied zwischen aktiven und ehemaligen Anwenderinnen von hormonellen Kontrazeptiva und Frauen, die nie hormonelle Verhütungsmittel angewendet haben. Das höhere Risiko bei aktiven und ehemaligen DMPA-Anwenderinnen ist insbesondere bei jungen Frauen (siehe unten) im Verhältnis zum Gesamtrisiko für Brustkrebs gering und besteht 10 Jahre nach der letzten Anwendung nicht mehr. Die Dauer der Anwendung scheint keine Rolle zu spielen.

Mögliche Anzahl zusätzlicher Fälle von Brustkrebs, diagnostiziert bis zu 10 Jahre nach Absetzen von Gestageninjektionen*

Alter bei der letzten DMPA-Anwendung	Anzahl der Fälle pro 10.000 Nichtanwenderinnen	Mögliche zusätzliche Fälle pro 10.000 DMPA-Anwenderinnen
20	Weniger als 1	Deutlich weniger als 1
30	44	2–3
40	160	10

* basierend auf einer 5-jährigen Anwendungsdauer

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Depo-Clinovir durchgeführt.

Von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln einschließlich oraler Antikoagulantien wurde selten berichtet, ein kausaler Zusammenhang wurde jedoch nicht nachgewiesen. Bei Patientinnen, die zusätzliche Arzneimittel anwenden, ist auf das mögliche Auftreten von Wechselwirkungen zu achten.

Medroxyprogesteronacetat (MPA) wird *in vitro* vornehmlich durch Hydroxylierung über das mikrosomale Enzym CYP3A4 metabolisiert. Spezifische Studien zur Erfassung von Arzneimittel-Wechselwirkungen im Hinblick auf die klinischen Wirkungen von Induktoren oder Inhibitoren des CYP3A4 auf die Behandlung mit MPA wurden nicht durchgeführt, sodass die klinischen Wirkungen von CYP3A4-Induktoren oder -Inhibitoren nicht bekannt sind.

Bei Frauen, die mit bekannten CYP3A4-Induktoren behandelt werden, sollte in Betracht gezogen werden, vorübergehend eine Barrieremethode zusätzlich zu Depo-Clinovir anzuwenden. Diese zusätzliche Verhütungsmethode sollte während der gesamten Dauer und 28 Tage nach Ende der Behandlung mit Arzneimitteln, die mikrosomale Enzyme induzieren, eingesetzt werden.

Beeinflussung von Labortests:

Gewisse Hormonspiegel und Leberfunktionstests können eventuell durch die Behandlung mit Depo-Clinovir beeinflusst werden, wie z. B. folgende Laborwerte:

- Gonadotropinspiegel,
- Plasma-Progesteronspiegel,
- Urin-Pregnanoliolspiegel,
- Plasma-Östrogenspiegel,
- Plasma-Kortisonspiegel,
- Plasmaspiegel des Sexualhormon-bindenden Globulins,
- Glucosetoleranztest und
- Metyrapontest.

Daher sollten, falls bei einer mit Depo-Clinovir behandelten Patientin aus Untersuchungen ein hormon- oder leberbedingtes Krankheitsbild diagnostiziert wird, die genannten Tests nach Absetzen von Depo-Clinovir nochmals wiederholt werden.

Bei histologischen Untersuchungen von endometrischem oder endozervikalem Gewebe sollte das Labor informiert werden, dass die Patientin mit Depo-Clinovir behandelt wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung von Depo-Clinovir ist in der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Vor Beginn der Behandlung muss das Bestehen einer Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Falls Depo-Clinovir versehentlich bei einer Patientin während der Schwangerschaft eingesetzt wird, sollte sie über das mögliche Risiko einer Fruchtschädigung aufgeklärt werden.

Wenn es 1 bis 2 Monate nach Verabreichung von Depo-Clinovir zu einer unerwünschten Schwangerschaft kommt, besteht ein erhöhtes Risiko für ein geringes Geburtsgewicht. Dies wiederum ist verbunden mit einem erhöhten Risiko für Neugeborenensterblichkeit. Insgesamt jedoch ist das mögliche Risiko gering, da Schwanger-

schaften unter Medroxyprogesteronacetat-Therapie selten sind.

Einige Berichte lassen einen Zusammenhang zwischen einer intrauterinen Exposition gegenüber Gestagenen im 1. Trimester und genitalen Missbildungen bei männlichen und weiblichen Feten vermuten.

Depo-Clinovir hemmt nicht die Milchproduktion bei stillenden Frauen. Es sollte aber in der Stillzeit, insbesondere in den ersten 6 Wochen, nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung angewendet werden, da geringe Mengen des Wirkstoffes und seiner Metaboliten in die Muttermilch übergehen.

Dennoch sind bislang keine ungünstigen Wirkungen auf die Entwicklung von gestillten Kindern beobachtet worden (siehe Abschnitt 5.2).

Um den Einfluss auf den neugeborenen Säugling, dessen Leberfunktion direkt nach der Geburt noch nicht vollständig ausge-reift ist, jedoch gering zu halten, wird empfohlen, dass stillende Mütter Depo-Clinovir erst nach der 6. Woche *post partum* erhalten sollen.

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit sind unwahrscheinlich. Patientinnen, die sich unter Behandlung mit Depo-Clinovir benommen, schwindelig oder schläfrig fühlen, sollen weder aktiv am Straßenverkehr teilnehmen noch Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die berichteten Nebenwirkungen nach Organklassen (MedDRA) und Häufigkeit aufgeführt.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

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

Endokrine Erkrankungen

Nicht bekannt Ausbleiben des Eisprungs, Vaginitis

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig Flüssigkeitsretention

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig Verringerte Libido und Anorgasmie, Depression, Schlaflosigkeit

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig Kopfschmerzen, Nervosität

Häufig Benommenheit

Gelegentlich Krampfanfälle, Schläfrigkeit

Gefäßberkrankungen

Häufig Hitzewallungen

Nicht bekannt Thromboembolien

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig Bauchschmerzen
Häufig Blähungen, Übelkeit

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich Gelbsucht
Nicht bekannt Leberfunktionsstörungen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig Akne, Haarausfall, Hautausschlag
Gelegentlich Hirsutismus, Juckreiz, Urtikaria
Nicht bekannt Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. anaphylaktoide Reaktionen und Anaphylaxie, in Einzelfällen mit fatalem Ausgang, Bronchospasmus, Angio-ödem), Kontaktdermatitis (siehe Abschnitt 4.4)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig Rückenschmerzen
Nicht bekannt Arthralgie, Beinkrämpfe

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr häufig Regelstörungen (unregelmäßig, verstärkt, vermindert), Amenorrhoe, Schmierblutungen
Häufig Leukorrhagie, Mastodynie, Druckempfindlichkeit der Brüste
Gelegentlich Milchfluss
Nicht bekannt Unterleibsschmerzen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig Asthenie, Erschöpfung
Selten Fieber
Nicht bekannt Reaktionen an der Injektionsstelle

Untersuchungen

Sehr häufig Gewichtszu- oder -abnahme
Nicht bekannt Verminderte Glucosetoleranz, Abnahme der Mineralknochendichte

Nach Markteinführung wurden bei intramuskulärer Verabreichung von Depo-Clinovir Fälle von Osteoporose einschließlich osteoporotischer Frakturen beobachtet. Ebenso wurden nach Markteinführung Fälle von Brustkrebs berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Methyl-4-hydroxybenzoat und Propyl-4-hydroxybenzoat können Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen und selten Bronchospasmen hervorrufen.

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

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Injizierbares Kontrazeptivum/Gestagen, ATC-Code: G03AC06

Die kontrazeptive Wirkung von MPA beruht auf:

1. einer Unterdrückung des präovulatorischen LH-Gipfels und damit einer Hemmung der Ovulation und einer Störung der Follikelreifung,
2. einer antiproliferativen Wirkung am Endometrium,
3. einer Erhöhung der Viskosität des Zervikalschleims, wodurch der Eintritt von Spermien in den Uterus behindert wird.

Der Pearl-Index bei korrekter Anwendung liegt bei 0,3 (95 %-KI: 0,1 – 0,5).

Änderungen der Knochendichte bei erwachsenen Frauen

In einer kontrollierten klinischen Studie an erwachsenen Frauen, die intramuskulär verabreichtes Depot-Medroxyprogesteronacetat (DMPA-IM) bis zu 5 Jahre lang angewendet hatten, wurde eine Abnahme der Knochendichte in der Wirbelsäule und im Hüftknochen von durchschnittlich 5 bis 6 % beobachtet und keine signifikanten Änderungen in der Kontrollgruppe. Die Abnahme an Knochendichte war in den ersten 2 Jahren der Anwendung stärker ausgeprägt als in den folgenden Jahren. Die beobachteten durchschnittlichen Änderungen der Knochendichte in der Lendenwirbelsäule betragen jeweils –2,9 %, –4,1 %, –4,9 %, –4,9 % und –5,4 % nach 1, 2, 3, 4 bzw. 5 Jahren. Die durchschnittliche Abnahme der Knochendichte in den Hüft- und Schenkelhalsknochen hatte ähnliche Ausmaße. Für zusätzliche Informationen siehe Tabelle 1.

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 wurde eine begrenzte Anzahl von Frauen, die über einen Zeitraum von 5 Jahren DMPA-IM angewendet hatten, nach dem Absetzen von DMPA-IM 2 Jahre lang nachbeobachtet. Die Knochendichte erhöhte sich während des 2-jährigen Zeitraums nach Therapieende in Richtung der Ausgangswerte. Zwei Jahre nach dem Absetzen der DMPA-Injektionen hatte die durchschnittliche Knochendichte in allen 3 Skelettabschnitten zugenommen, aber es bestanden weiterhin Defizite (siehe Tabelle 1).

Änderungen der Knochendichte bei jugendlichen Frauen im Alter von 12 bis 18 Jahren

Ergebnisse einer offenen, nicht randomisierten klinischen Studie mit 150 mg

DMPA-IM alle 12 Wochen über einen Zeitraum von bis zu 240 Wochen (4,6 Jahre) mit einer Nachbeobachtungsphase bei weiblichen Jugendlichen zwischen 12 und 18 Jahren zeigten ebenfalls, dass die i. m.-Anwendung von Medroxyprogesteronacetat mit einer signifikanten Abnahme der Knochendichte gegenüber den Ausgangswerten assoziiert ist. Bei Frauen, die über einen Zeitraum von 60 Wochen 4 oder mehr Injektionen erhielten, betrug die durchschnittliche Abnahme der Knochendichte in der Lendenwirbelsäule nach 240 Wochen (4,6 Jahren) –2,1 %; die durchschnittliche Abnahme der Knochendichte in der Hüfte und im Oberschenkelhalsknochen betrug –6,4 % bzw. –5,4 %. Siehe Tabelle 2. Im

Gegensatz dazu ergab sich bei einer nicht vergleichbaren Gruppe unbehandelter Personen, die andere Ausgangswerte der Knochendichte als die DMPA-Anwenderinnen aufwiesen, nach 240 Wochen ein durchschnittlicher Anstieg der Knochendichte von Lendenwirbelsäule, Hüfte und Oberschenkelhals um 6,4 %, 1,7 % und 1,9 %.

Ergebnisse der Nachbeobachtung von jugendlichen Teilnehmerinnen derselben Studie, die mindestens 1 DMPA-Injektion erhielten und bei denen mindestens 1 BMD-Nachuntersuchung nach Absetzen von DMPA-IM vorgenommen wurde, sind in Tabelle 3 dargestellt. Während der Behandlung wurden in dieser Kohorte im Mittel 9 Injektionen verabreicht. Zum Zeitpunkt

Tabelle 1: Prozentuale Durchschnittswerte (mit 95 % Konfidenzintervall) der Änderungen an Knochendichte, bezogen auf den Ausgangswert bei einer Gruppe von Frauen nach 5-jähriger Behandlung mit DMPA-IM und anschließendem 2-jährigen Nachbeobachtungszeitraum bzw. bei der Kontrollgruppe nach einem 7-jährigen Beobachtungszeitraum

Zeitraum	Wirbelsäule		Hüfte		Oberschenkelhals	
	DMPA	Kontrollgruppe	DMPA	Kontrollgruppe	DMPA	Kontrollgruppe
5 Jahre*						
n	33	105	21	65	34	106
Mittelwert (SA)	–5,4 % (3,57)	0,4 % (3,27)	–5,2 % (3,60)	0,2 % (3,18)	–6,1 % (4,68)	–0,3 % (5,22)
95 % KI	–6,65; –4,11	–0,20; 1,06	–6,80; –3,52	–0,60; 0,98	–7,75; –4,49	–1,27; 0,73
7 Jahre*						
n	12	60	7	39	13	63
Mittelwert (SA)	–3,1 % (3,15)	0,5 % (3,65)	–1,3 % (4,95)	0,9 % (3,81)	–5,4 % (2,73)	0,0 % (5,88)
95 % KI	–5,13; –1,13	–0,39; 1,49	–5,92; 3,23	–0,29; 2,17	–7,03; –3,73	–1,51; 1,45

n = Anzahl der Frauen

* Die Behandlungsgruppe bestand aus Frauen, die über einen Zeitraum von 5 Jahren mit DMPA-IM behandelt wurden. Die Kontrollgruppe bestand aus Frauen, die über diese Zeitspanne keine hormonellen Verhütungsmethoden angewendet haben.

** Die Behandlungsgruppe bestand aus Frauen, die über einen Zeitraum von 5 Jahren mit DMPA-IM behandelt wurden und über einen weiteren Zeitraum von 2 Jahren beobachtet wurden, in dem keine hormonellen Verhütungsmethoden angewendet wurden. Die Kontrollgruppe bestand aus Frauen, die über den gesamten Zeitraum von 7 Jahren keine hormonelle Verhütungsmethode angewendet haben. SA = Standardabweichung

KI = Konfidenzintervall

Tabelle 2: Prozentuale Durchschnittswerte (mit 95 % Konfidenzintervall) der Änderungen der Knochendichte (BMD) gegenüber dem Ausgangswert bei jugendlichen Frauen mit ≥ 4 Injektionen pro 60-Wochen-Zeitraum nach Skelettabschnitt

Behandlungsdauer	DMPA-IM	
	N	Mittlere Änderung (%) [95 % KI]
BMD Hüfte		
Woche 60 (1,2 Jahre)	113	–2,7 [–3,27; –2,12]
Woche 120 (2,3 Jahre)	73	–5,4 [–6,16; –4,64]
Woche 180 (3,5 Jahre)	45	–6,4 [–7,38; –5,37]
Woche 240 (4,6 Jahre)	28	–6,4 [–8,56; –4,24]
BMD Oberschenkelhals		
Woche 60	113	–2,9 [–3,72; –2,15]
Woche 120	73	–5,3 [–6,23; –4,37]
Woche 180	45	–6,0 [–7,31; –4,59]
Woche 240	28	–5,4 [–7,81; –3,00]
BMD Lendenwirbelsäule		
Woche 60	114	–2,5 [–2,95; –1,98]
Woche 120	73	–2,7 [–3,57; –1,91]
Woche 180	44	–2,7 [–3,99; –1,35]
Woche 240	27	–2,1 [–4,16; –0,07]

KI = Konfidenzintervall



der letzten DMPA-Injektion betragen die prozentualen BMD-Änderungen gegenüber dem Ausgangswert in dieser Kohorte in der Wirbelsäule, Hüfte und im Oberschenkelhals -2,7%, -4,1% bzw. -3,9%. Im Laufe der Zeit haben die mittleren BMD-Defizite nach dem Absetzen von DMPA-IM wieder die Ausgangswerte erreicht. Die Wiederherstellung auf die Ausgangswerte dauerte bei der Wirbelsäule 1,2 Jahre, bei der Hüfte 4,6 Jahre und beim Oberschenkelhals 4,6 Jahre. Es muss jedoch erwähnt werden, dass eine große Anzahl von Teilnehmerinnen die Studie nicht zu Ende geführt hat und die Ergebnisse daher nur auf einer geringen Teilnehmerzahl basieren, wobei einige Teilnehmerinnen bei der Knochendichte der Hüfte nach 240 Wochen immer noch Defizite aufwiesen. Eine längere Behandlungsdauer und Rauchen waren mit einer langsameren Wiederherstellung assoziiert. Siehe die nachfolgende Tabelle 3.

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 beobachtete Frakturrisiko war insgesamt in der DMPA-Kohorte im Vergleich zu Nichtanwenderinnen sowohl „vor“ als auch „nach“ der DMPA-Anwendung höher. Das Frakturrisiko wurde zwischen dem Zeitraum „nach“ der ersten DMPA-Injektion und 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 erhöhtem Frakturrisiko führte.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Depo-Clinovir enthält 150 mg Medroxyprogesteronacetat in Form einer mikrokristallinen Suspension. Nach tiefer intramuskulärer Gabe wird an der Injektionsstelle ein Depot gebildet, aus welchem langsam die Resorption erfolgt. Innerhalb 1 Woche nach der Injektion werden maximale Serumspiegel von ca. 1 bis 6 ng/ml gebildet. In der folgenden Zeit kommt es zu einem stetigen leichten Rückgang, bis zu ca. 0,5 ng/ml nach 3 Monaten, wobei die Serumspiegel relativ konstant bleiben. Normalerweise kann man Medroxyprogesteronacetat noch nach 6 Monaten oder länger im Serum nachweisen.

Die Medroxyprogesteronacetat-Spiegel werden bei Langzeitgabe nicht im Serum kumuliert. Die Serumspiegel nach einmaliger

Tabelle 3: Mittlere prozentuale Änderungen (mit 95% Konfidenzintervall) der Knochendichte (BMD) gegenüber dem Ausgangswert bei jugendlichen Frauen nach dem Absetzen von DMPA

Woche nach Absetzen von DMPA	N	Median Nummer der Injektionen	Mittlere Änderung in % (SE) vom Ausgangswert bis Ende der Behandlung	95 % KI	Mittlere Änderung in % (SE) vom Ausgangswert bis zur Untersuchung nach Absetzen von DMPA	95 % KI
BMD Hüfte						
0	98	9	-4,1 (0,43)	[-4,95; -3,25]	N/A	
24	74	9	-4,1 (0,53)	[-5,15; -3,04]	-4,0 (0,61)	[-5,25; -2,80]
60	71	8	-3,6 (0,46)	[-4,48; -2,66]	-2,8 (0,56)	[-3,97; -1,72]
120	52	10	-4,3 (0,64)	[-5,56; -2,98]	-1,7 (0,72)	[-3,14; -0,26]
180	39	7	-4,1 (0,72)	[-5,55; -2,63]	-1,2 (0,85)	[-2,96; 0,46]
240	25	9	-3,4 (0,67)	[-4,73; -1,98]	0,1 (0,98)	[-1,95; 2,11]
BMD Oberschenkelhals						
0	98	9	-3,9 (0,50)	[-4,92; -2,92]	N/A	
24	74	9	-3,8 (0,60)	[-5,01; -2,62]	-4,0 (0,71)	[-5,40; -2,55]
60	71	8	-3,3 (0,56)	[-4,41; -2,18]	-3,6 (0,70)	[-4,99; -2,18]
120	52	10	-3,8 (0,74)	[-5,25; -2,28]	-1,8 (0,74)	[-3,43; -0,13]
180	39	7	-3,9 (0,85)	[-5,62; -2,17]	-1,0 (0,98)	[-3,00; 0,97]
240	25	9	-3,4 (0,80)	[-5,07; -1,78]	-0,7 (1,19)	[-3,20; 1,72]
BMD Lendenwirbelsäule						
0	98	9	-2,7 (0,39)	[-3,45; -1,91]	N/A	
24	74	9	-2,6 (0,43)	[-3,42; -1,69]	-2,5 (0,51)	[-3,52; -1,48]
60	70	8	-2,8 (0,43)	[-3,66; -1,96]	-0,2 (0,60)	[-1,41; 1,01]
120	52	10	-2,7 (0,61)	[-3,96; -1,50]	2,2 (0,73)	[0,74; 3,67]
180	39	7	-3,0 (0,67)	[-4,35; -1,66]	2,8 (0,79)	[1,16; 4,35]
240	25	9	-2,6 (0,80)	[-4,28; -0,99]	4,5 (1,03)	[2,35; 6,61]

SE = Standardfehler
KI = Konfidenzintervall

bzw. achtmaliger Gabe in Abständen von 90 Tagen waren vergleichbar.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von MPA beträgt durchschnittlich 86%. Vorwiegend bindet sich MPA an Serumalbumin, während keine Bindung an SHBG stattfindet. Geringe Mengen des Wirkstoffes gehen in die Muttermilch über. Kurz nach der Injektion ist der Wirkstoffgehalt am höchsten und fällt danach rasch ab, wobei zwischen dem Blutspiegel der Mutter und dem Milchgehalt eine weitgehende Übereinstimmung besteht. Weniger als 0,5% der von der Mutter täglich resorbierten Dosis werden dem Säugling in der Muttermilch übermittelt.

Biotransformation

MPA wird in der Leber durch P450-Enzyme weitgehend metabolisiert. Der MPA-Metabolismus betrifft hauptsächlich Ring A und/oder eine Seitenketten-Reduktion, wie Abspaltung der Acetylgruppe, Hydroxylierung der Positionen 2, 6 und 21 oder eine Kombination dieser Reaktionen und resultiert so in der Bildung von mehr als 10 Metaboliten.

Elimination

Die meisten MPA-Metaboliten werden als Glukuronidkonjugate und nur ein geringer Anteil als Sulfate mit dem Urin ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die akute Toxizität von Medroxyprogesteronacetat nach oraler Aufnahme ist gering, die LD₅₀ beträgt bei Ratten mehr als 10 g/

kg KG. Nach parenteraler Gabe ist, abhängig vom Applikationsweg, mit einer höheren akuten Toxizität zu rechnen. Für intravenöse Gabe an Mäuse wurden 376 mg/kg KG als niedrigste LD₅₀ 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 Verminderungen von Kortisol, Estradiol und Schilddrüsenhormon gefunden.

Mutagenes und tumor erzeugendes Potenzial

Die vorliegenden *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests ergaben keine Hinweise auf eine mutagene Wirkung.

Langzeituntersuchungen zur Kanzerogenität an Mäusen und Ratten erbrachten keine Hinweise auf einen tumorigenen 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 Spezies-spezifisch erhöhte Sensitivität bei Hunden geschlossen. Es gilt als anerkannt, dass

der Hund ein ungeeignetes Versuchstier zur Langzeittestung von Gestagenen ist. In 10-Jahres-Studien an Affen wurde eine erhöhte, nicht dosisabhängige Rate nodulärer Hyperplasien der Brustdrüse gefunden. Dies ist ein typischer Gestageneffekt, der auch mit Progesteron auftritt.

Reproduktionstoxizität

Medroxyprogesteronacetat hatte bei Kaninchen embryonale Wirkungen und verursachte bei subletalen Dosen Gaumenspalten. Dieser Effekt ist nicht unerwartet, da Medroxyprogesteronacetat kortikosteroidale 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

Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) und Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.), Macrogol 3350, Polysorbat 80, Natriumchlorid, ggf. Salzsäure 36% oder Natriumhydroxid (Ph. Eur.) zur Einstellung des pH-Werts, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Depo-Clinovir ist eine Einweg-Fertigspritze aus Glas (Typ-I-Glas, Ph. Eur.) mit einer Verschlusskappe aus Gummi. Eine Injektionsnadel ist separat dazugepackt.

Packung mit 1 Fertigspritze zu 1 ml N3

Packung mit 6 Fertigspritzen zu je 1 ml

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

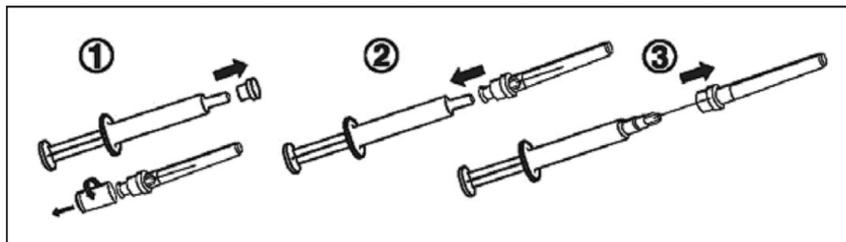
Hinweise für die Anwendung der Fertigspritze:

1. Blisterpapier der inneren Fertigspritzenumhüllung vollständig abziehen,
2. **15 bis 20 Sekunden kräftig schütteln**, bis sich eine gleichförmige Suspension gebildet hat,
3. Verschlusskappe entfernen (Abb. 1),
4. Kanüle steril aufsetzen (Abb. 2),
5. Kanülenschutzkappe entfernen (Abb. 3).

Die Fertigspritze ist jetzt gebrauchsfertig und sollte umgehend zur Anwendung kommen. Sollte es trotzdem zu Liegezeiten vor der Applikation kommen, so muss die Spritze erneut kräftig geschüttelt werden. Die Fertigspritze ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PFIZER PHARMA GmbH
Friedrichstr. 110
10117 Berlin



Tel.: 030 550055-51000

Fax: 030 550054-10000

8. ZULASSUNGSNUMMER

2704.00.02

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

4. September 1984

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 9. August 1999

10. STAND DER INFORMATION

November 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt