

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Depo-Clinovir

Wirkstoff: Medroxyprogesteronacetat

2. Verschreibungsstatus / Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

3. Zusammensetzung des Arzneimittels

3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

injizierbares Kontrazeptivum/Gestagen

3.2 Arzneilich wirksame Bestandteile

Eine Fertigspritze (1 ml) enthält 150 mg Medroxyprogesteronacetat in steriler wässriger Suspension.

3. Sonstige Bestandteile

1,349 mg Methyl-4-hydroxybenzoat und 0,147 mg Propyl-4-hydroxybenzoat als Konservierungsmittel sowie als Hilfsstoffe Macrogol 3350, Polysorbat 80, Natriumchlorid, Salzsäure und Natriumhydroxid zur pH-Einstellung, Wasser für Injektionszwecke.

4. Anwendungsgebiete

Schwangerschaftsverhütung von längerer Dauer (3 Monate) nur bei Frauen, die andere Methoden der Kontrazeption nicht vertragen oder orale Kontrazeptiva (Antibaby-Pillen) nicht einnehmen können.

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 ist zunächst nach 3 Monaten und später in halbjährlichen Abständen eine allgemeinärztliche und gynäkologische Untersuchung durchzuführen, um unerwünschte Wirkungen (siehe unter Nebenwirkungen) frühzeitig erfassen zu können.

5. Gegenanzeigen

Depo-Clinovir darf nicht angewendet werden

- bei Venenentzündungen oder Thromboembolie,
- bei krankhaft erhöhtem Blutdruck,
- 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 angeborenen oder bestehenden Fettstoffwechselstörungen,
- bei schweren Leberfunktionsstörungen mit und ohne Gelbsucht,
- bei Enzymstörungen, wie Dubin-Johnson- und Rotor-Syndrom,
- wenn während einer früheren Schwangerschaft Gelbsucht, schwerer Juckreiz, Herpes gestationis und Otoklerose aufgetreten sind,
- 6 Wochen vor geplanten Operationen und nach Unfällen für die Dauer der Ruhigstellung,
- bei Überempfindlichkeit gegen Medroxyprogesteronacetat,
- bei Überempfindlichkeit gegenüber Alkyl-4-hydroxybenzoaten (Parabene).

Depo-Clinovir sollte nicht, oder nur nach sorgfältiger Risiko/Nutzen-Abwägung, angewendet werden

- bei Patientinnen mit Porphyrrie,
- 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, stärkerer Blutdruckanstieg,
- Wiederauftreten von Depressionen,
- krankhafte Veränderungen der Leberfunktionen und der Hormonspiegel.

Bei Vorliegen einer Sichelzellenanämie 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.

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit

Depo-Clinovir darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Vor Beginn der Behandlung muß das Bestehen einer Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Depo-Clinovir sollte in der Stillzeit, insbesondere in den ersten 6 Wochen, nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden, da geringe Mengen des Wirkstoffes in die Muttermilch übergehen.

Depo-Clinovir hemmt nicht die Milchproduktion bei stillenden Frauen. Obgleich Medroxyprogesteronacetat in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden wird, sind bislang keine ungünstigen Wirkungen auf die Entwicklung von gestillten Kindern beobachtet worden.

Um den Einfluß auf den neugeborenen Säugling, dessen Leberfunktion direkt nach der Geburt noch nicht vollständig ausgereift ist, jedoch gering zu halten, wird empfohlen, daß stillende Mütter Depo-Clinovir nicht vor der sechsten Woche post partum erhalten sollen.

6. Nebenwirkungen

Häufig treten Regelstörungen in Form von Schmier- oder Durchbruchblutungen und auch Amenorrhöen. Nach Absetzen des Präparates kann der Wiedereintritt des regelmäßigen Eisprungs stark verzögert sein und unter Umständen mehr als ein Jahr betragen. Häufig werden ferner Kopfschmerzen, Nervosität, Schwindelgefühl, Depression, Akne, vorübergehende Übelkeit und stärkere Gewichtszunahme beobachtet. Gelegentlich treten allergische Reaktionen auf; in Einzelfällen wurde Anaphylaxie beobachtet.

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.

Ergebnisse aus Studien weisen darauf hin, daß eine längere Anwendung von Depo-Clinovir zu einer Verminderung der Mineralknochendichte führen kann. Dieses Risiko ist bei sehr jungen Frauen (im Alter von 18-21) am größten.

7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Die Wirkung von Depo-Clinovir kann durch andere Arzneimittel, wie z.B. Barbiturate, Hydantoine, Rifampicin und Ampicillin, beeinträchtigt werden.

8. Warnhinweise

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) kann bei der Anwendung dieses Arzneimittels Urtikaria (Nesselsucht) auftreten. Möglich sind auch Spätreaktionen wie Kontaktdermatitis. Selten sind Sofortreaktionen mit Urtikaria und Bronchospasmus (Bronchialkrampf).

9. Wichtigste Inkompatibilitäten

entfällt

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

1 Depo-Clinovir Fertigspritze in Abständen von 3 Monaten.

11. Art und Dauer der Anwendung

Tief intramuskulär injizieren.

Die erste Injektion sollte während der ersten fünf Zyklustage oder vor der sechsten Woche post partum erfolgen. Stillende Mütter sollten Depo-Clinovir nicht vor der sechsten Woche post partum erhalten.

Dauer der Anwendung

Zur Zeit sind keine Gründe bekannt, die Anwendungsdauer von Depo-Clinovir zu begrenzen. Weiterhin gibt es keinen Grund, Depo-Clinovir periodisch auszusetzen. Bei Erreichen der Wechseljahre sollte der behandelnde Arzt gefragt werden, ob eine andauernde Depo-Clinovir Anwendung beendet werden sollte.

Hinweise für die Anwendung der Fertigspritze:

1. Blisterpapier der inneren Fertigspritzenumhüllung vollständig abziehen.
2. **15-20 Sekunden sanft wiegend 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. Die Fertigspritze ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

entfällt

13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

13.1 Pharmakologische Eigenschaften

Die kontrazeptive Wirkung von Depo-Clinovir 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.

Der Pearl-Index liegt bei 0,3.

13.2 Toxikologische Eigenschaften

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. Nach intravenöser Gabe an Mäuse wurde die niedrigste LD₅₀ von 376 mg/kg 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 Verminderungen von Kortisol, Estradiol und Schilddrüsenhormon gefunden.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

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

Die mögliche Erhöhung des Mammakarzinomrisikos durch Depot-Medroxyprogesteronacetat liegt in der gleichen Größenordnung wie für orale Kontrazeptiva beschrieben. Aus neueren epidemiologischen Untersuchungen ergeben sich allenfalls geringfügige Erhöhungen des Mammakarzinomrisikos im Zusammenhang mit intramuskulären Depotinjektionen von Medroxyprogesteronacetat zur Kontrazeption, vor allem bei Frauen unter 35 Jahren.

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 embryoletale 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.

13.3 Pharmakokinetik

Depo-Clinovir enthält 150 mg Medroxyprogesteronacetat in Form einer mikrokristallinen Suspension. Nach tiefer intramuskulärer Gabe wird an der Injektionsstelle eine Depot gebildet, aus welchem langsam die Resorption erfolgt. Innerhalb einer 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 bzw. achtmaliger Gabe in Abständen von 90 Tagen waren vergleichbar.

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.

14. Sonstige Hinweise

Schwangerschaft und Stillzeit: s. Ziffer 5 "Gegenanzeigen".

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-Pregnandiolspiegel,
Plasma-Östrogenspiegel,
Plasma-Cortisonspiegel,
Glucosetoleranz-Test und
Metyrapon-Test.

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.

15. Dauer der Haltbarkeit

Entsprechend der im Lieferland festgelegten Haltbarkeitsdauer

16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Vor Frost schützen.

17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

Suspension zur intramuskulären Injektion.

Originalpackung mit 1 Fertigspritze zu 1 ml

18. Stand der Information

Juli 2002

19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

Eurim-Pharm Arzneimittel GmbH
Am Gänslehen 4 - 6
83451 Piding
Tel.: 08651/704-0