

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Noristerat® 200 mg Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Norethisteronenantat

1 ml enthält 200 mg Norethisteronenantat in ölicher Lösung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Ölige Lösung zur intramuskulären Injektion

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Konzeptionsverhütung von längerer Dauer (2–3 Monate) nur bei Frauen mit normalem biphasischem Zyklus, für die andere Methoden ungeeignet sind, z. B. wegen gastrointestinaler Resorptionsstörungen, Estrogen-unverträglichkeit oder unzuverlässiger Anwendung.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Anwendung bei eingeschränkter Leberfunktion

Noristerat ist kontraindiziert bei Patientinnen, die unter schweren Lebererkrankungen leiden oder gelitten haben und deren Leberfunktionswerte sich nicht normalisiert haben. Bei eingeschränkter Leberfunktion sollte Noristerat nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung angewandt werden.

Anwendung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Noristerat ist nur zur Anwendung bei Frauen nach der ersten Monatsblutung indiziert (siehe Abschnitt 4.4, Einfluss auf die Knochenentwicklung).

Art der Anwendung

Noristerat ist ausschließlich tief intramuskulär (vorzugsweise intragluteal, alternativ auch in den Oberarm) zu injizieren; insbesondere ist eine intravasale Injektion zu vermeiden. Die in Einzelfällen während oder unmittelbar nach der Injektion ölicher Lösungen auftretenden kurzdauernden Reaktionen (Hustenreiz, Hustenanfälle, Atemnot) lassen sich erfahrungsgemäß durch betont langsames Injizieren vermeiden.

Beginn der Anwendung

• Keine vorangegangene Anwendung von hormonalen Kontrazeptiva:

Die erste intramuskuläre Injektion wird innerhalb der ersten fünf Tage eines Zyklus vorgenommen, d. h. in den ersten fünf Tagen der Menstruationsblutung.

• Wechsel von einem kombinierten oralen Kontrazeptivum (KOK):

Vorzugsweise sollte sofort am Tag nach der letzten wirkstoffhaltigen Tablette des bisher verwendeten KOKs mit Noristerat begonnen werden. Bei einem späteren Beginn sollte während der ersten sieben Tage nach der

Injektion zusätzlich eine Barrieremethode zur Verhütung angewendet werden.

• Wechsel von einem Gestagenmonopräparat (Minipille, Injektion, Implantat) oder einem Gestagen-freisetzenden Intrauterinpeessar:

Von der Minipille kann jederzeit ohne Unterbrechung zu Noristerat gewechselt werden; von einem Implantat oder einem Intrauterinpeessar am Tag der Entfernung; von einem anderen Injektionspräparat, wenn die nächste Injektion fällig wäre. In jedem Fall sollte jedoch während der ersten sieben Tage nach der Injektion zusätzlich eine Barrieremethode zur Verhütung angewendet werden.

• Nach einer Fehlgeburt oder einer Entbindung:

Noristerat kann sofort nach einer Fehlgeburt oder einer Entbindung angewendet werden, solange keine ärztlichen Bedenken vorliegen (zur Stillzeit siehe Abschnitt 4.6).

Folgeinjektionen

Die nächsten drei Spritzen sind unabhängig vom Blutungsmuster in Abständen von jeweils 8 Wochen zu verabreichen. Danach ist alle 12 Wochen (84 Tage) eine weitere Injektion erforderlich. Andernfalls besteht, von der 13. Woche an, kein ausreichender Konzeptionsschutz mehr.

Unter besonderen Umständen (z. B. Reisen, Feiertage) kann das Injektionsintervall um eine Woche verkürzt werden.

Die jeweils nächste Injektion soll nur dann gegeben werden, wenn es innerhalb der letzten 8 bzw. 12 Wochen zu einer menstruationsähnlichen Blutung gekommen ist. Sonst muss vor einer erneuten Noristerat-Injektion eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.1).

Dauer der Anwendung

Noristerat kann – ähnlich wie orale Kontrazeptiva – über mehrere Jahre angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Noristerat darf nicht angewendet werden, wenn eine der folgenden Bedingungen vorliegt. Sollte eine dieser Bedingungen während der Anwendung von Noristerat auftreten, darf keine weitere Injektion gegeben werden.

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile,
- bestehende Schwangerschaft oder der Verdacht darauf,
- vaginale Blutungen unklarer Genese,
- bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (z. B. Beinvenenthrombose),
- vorausgegangene oder bestehende arterielle und kardiovaskuläre Erkrankungen (z. B. Myokardinfarkt, zerebrovaskuläre Ereignisse, ischämische Herzkrankheit),
- pathologisch erhöhter Blutdruck,
- vorangegangene oder bestehende schwere Leberkrankheiten mit und ohne Ikterus, solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben,
- bekannte oder vermutete bösartige Tumoren, die durch Sexualhormone beeinflusst werden (z. B. Tumoren der Ge-

schlechtsorgane, bestehender oder behandelter Brustkrebs oder Uteruskarzinom),

- Diabetes mellitus mit vaskulären Veränderungen,
- vorausgegangene oder bestehende Lebertumoren (gut- oder bösartig),
- Fettstoffwechselstörungen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hinsichtlich der besonderen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung von Noristerat sind die allgemeinen Erfahrungen mit Gestagenmonopräparaten zu berücksichtigen.

- Noristerat sollte nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden
- in der Stillzeit, insbesondere während der ersten 6 Wochen (siehe Abschnitt 4.6),
 - bei Extrauterin gravidität in der Anamnese,
 - bei Vorhandensein nur einer Tube,
 - bei Porphyrie,
 - bei allen Formen eingeschränkter Leberfunktion,
 - bei vorausgegangenen thromboembolischen Krankheiten (z. B. tiefen Venenthrombosen, Lungenembolie) sowie Zuständen, die die Anfälligkeit für thromboembolische Krankheiten (z. B. tiefe Venenthrombosen, Lungenembolie, Apoplexie, Myokardinfarkt) erhöhen.

Von einer erneuten Injektion ist abzuweichen bei:

- Kopfschmerzen, die erstmalig migräneartig oder häufiger und/oder ungewohnt stark auftreten,
- akuten sensorischen Störungen, Wahrnehmungsstörungen (Seh-, Hörstörungen) sowie Bewegungsstörungen, insbesondere Lähmungen (mögliche erste Anzeichen eines Schlaganfalls),
- ersten Anzeichen von arteriellen oder venösen thromboembolischen Erscheinungen oder einem Verdacht darauf,
- Auftreten von Ikterus oder generalisiertem Pruritus,
- Zunahme epileptischer Anfälle,
- stärkerem Blutdruckanstieg,
- Auftreten endogener Depressionen und
- pathologischen Veränderungen der Leberfunktion und der Hormonspiegel.

Kommt es unter Noristerat zu einer Schwangerschaft, ist jede weitere Injektion kontraindiziert.

Zur Beachtung

Aufgrund des Gehaltes an Benzylbenzoat können bei entsprechend veranlagten Patienten Überempfindlichkeitsreaktionen in Form von Reizungen an Haut, Augen und Schleimhäuten auftreten. Bei Neugeborenen besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Gelbsucht.

Gynäkologische und allgemeine Untersuchungen

Vor der Anwendung von Noristerat soll eine gründliche allgemeine (u. a. Messung des Blutdrucks, Untersuchung des Harns auf Glucose, gegebenenfalls auch Durchführung einer speziellen Leberdiagnostik) und gynäkologische Untersuchung (einschließlich der Mammæ und eines zytologischen Abstrichs von der Portio und aus der Cervix

Noristerat® 200 mg Injektionslösung

Jenapharm



uteri) durchgeführt und eine sorgfältige Familienanamnese erhoben werden, um Zustände zu ermitteln, die einer Anwendung entgegenstehen, und um vor allem eine Schwangerschaft ausschließen zu können. Während der Anwendung sind zur Erfassung von Nebenwirkungen zunächst nach 2 Monaten und später in halbjährlichen Abständen die allgemeine und gynäkologische Untersuchung zu wiederholen.

Kreislaufkrankungen

Aus epidemiologischen Studien liegen wenige Beweise für einen Zusammenhang zwischen der Anwendung von Pillen, die nur ein Gestagen enthalten, und einem erhöhten Risiko für Myokardinfarkt und zerebrale Thromboembolie vor. Das Risiko kardiovaskulärer und zerebraler Ereignisse steht eher in Verbindung mit zunehmendem Alter, Hypertonie und Rauchen. Für Frauen mit Hypertonie kann das Schlaganfall-Risiko durch die Anwendung von Gestagen-Monopräparaten leicht erhöht sein.

Einige neuere Studien weisen darauf hin, dass mit der Anwendung oraler Gestagen-mono-Kontrazeptiva, ein gering erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie) verbunden sein kann. Das Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) unter der Therapie mit Noristerat steigt bei Patientinnen mit anerkannten Risikofaktoren wie:

- positiver Eigen- oder Familienanamnese (VTE bei Geschwistern oder Eltern in relativ jungen Jahren),
- Alter,
- Adipositas,
- länger andauernde Immobilisierung, größere Operationen oder größere Verletzungen.

Im Falle einer längerfristigen Immobilisierung ist es ratsam, die Anwendung von Noristerat zu unterbrechen (bei Wahlmöglichkeit eines Operationstermins zwölf Wochen im Voraus) und erst zwei Wochen nach vollständiger Remobilisierung fortzusetzen. Wenn möglich, sollte besonders bei Frauen mit bekannten Risikofaktoren für Thrombosen, bei Bauchoperationen und Operationen der unteren Gliedmaßen auf die rechtzeitige Unterbrechung der Noristerat-Anwendung geachtet werden.

Das erhöhte Risiko für Thromboembolien im Wochenbett muss berücksichtigt werden (siehe auch Abschnitt 4.6).

Zyklusverlauf

Während der Behandlung mit Noristerat kann es zu individuell unterschiedlichen Störungen im Zyklusverlauf kommen. Werden die Frauen jedoch vor der Anwendung darüber informiert, dass sich das gewohnte Blutungsgeschehen ändern kann, ist diese Begleiterscheinung nur selten ein Anlass zum Absetzen von Noristerat. Bei andauernden oder schwerwiegenden Blutungsstörungen muss eine geeignete Untersuchung und Behandlung durch den Arzt durchgeführt werden.

Zyklische Blutungen:

Der Anteil der Frauen, bei denen sich der Zyklus nicht deutlich verändert (Blutungsintervalle zwischen 26 und 35 Tage, Blutungsdauer 1–7 Tage) liegt bei 50–70 %. Mit

fortschreitender Anwendungsdauer besteht eine Tendenz zur Stabilisierung des Zyklus.

Zwischenblutungen:

Zwischenblutungen können entweder den Charakter von Schmierblutungen haben oder in Menstruationsstärke auftreten. Aus medizinischer Sicht besteht kein Anlass, Noristerat abzusetzen, solange organische Ursachen derartiger Blutungen mit Hilfe geeigneter diagnostischer Verfahren ausgeschlossen werden können.

Amenorrhö:

Während der mehrjährigen klinischen Prüfung kam es bei 8–25 % der Frauen zu Amenorrhöen, die im Allgemeinen von kurzer Dauer waren und im Verlauf der weiteren Anwendung verschwanden. Die Amenorrhörate nahm bei längerer Anwendung von Noristerat nicht zu.

Wenn die Anwendung wegen einer Amenorrhö abgebrochen worden ist, sind weitere diagnostische Maßnahmen zur Klärung der Ursache notwendig. Liegt keine Schwangerschaft vor und hält die Amenorrhö weiter an, kann eine Behandlung der Amenorrhö erforderlich sein.

Brustkrebs

In mehreren epidemiologischen Studien wurde kein erhöhtes Risiko für Frauen gefunden, die jemals injizierbare Depotgestagene angewendet hatten, im Vergleich zu Frauen, die niemals injizierbare Depotgestagene angewendet hatten. Allerdings zeigte sich ein erhöhtes relatives Risiko in bestimmten Untergruppen, u. a. für Frauen, die in den fünf Jahren vor ihrer Brustkrebsdiagnose erstmals injizierbare Depotgestagene angewendet hatten (RR 2,0; 95 % KI 1,5–2,8). Innerhalb dieser Gruppe war das Risiko am höchsten für Frauen, die nur eine Injektion erhalten hatten (RR 3,1; 95 % KI 1,8–5,2). Eine mögliche Erklärung für diese Ergebnisse von injizierbaren Depotgestagenen könnte sein, dass ein bereits bestehender Tumor veranlasst werden kann, schneller zu einer detektierbaren Größe heranzuwachsen.

Leber

Nach einer Virushepatitis kann Noristerat angewendet werden, sobald die Leberfunktionsparameter wieder normal sind.

Androgene Partialwirkung

Das in Noristerat enthaltene Norethisteronenantat hat androgene Partialwirkungen (siehe auch Abschnitt 4.6). Daher kann es in Einzelfällen zu Androgenisierungserscheinungen kommen.

Einfluss auf den Kohlenhydratstoffwechsel
Gestagene können abhängig von Art und Menge vor allem bei oraler Glucosebelastung zu einer verminderten Glucosetoleranz mit überhöhtem Plasmainsulinspiegel und zu einer Beeinflussung der peripheren Insulinresistenz führen. Die Veränderungen sind im Allgemeinen nach dem Absetzen reversibel. Da der Einfluss auf den Kohlenhydratstoffwechsel nicht voraussehbar ist, sollten Frauen mit Diabetes mellitus oder Neigung dazu, auch diejenigen mit Diabetes mellitus während einer vorangegangenen Schwangerschaft, sorgfältig überwacht werden. Der Bedarf an Insulin oder oralen Antidiabetika

kann sich sowohl erhöhen als auch verringern.

Einfluss auf die Knochendichte

Bei der Anwendung von Noristerat kann es zu einer Verringerung der Knochendichte und zu einem verminderten Aufbau der Spitzenknochenmasse kommen. Dieser Verlust an Knochendichte ist in der Adoleszenz und dem frühen Erwachsenenalter von besonderer Bedeutung, da dies eine entscheidende Phase für den Knochenzuwachs ist. Noristerat sollte bei Frauen in dieser Altersgruppe zur Kontrazeption über einen längeren Zeitraum (z. B. länger als 2 Jahre) daher nur dann angewendet werden, wenn andere Verhütungsmethoden nicht angezeigt sind. Bei Patientinnen mit Osteoporoserisiko (z. B. metabolische Knochenkrankheit, chronischer Alkohol- und/oder Nikotinkonsum, Anorexia nervosa, Osteoporose in der Familienanamnese, Langzeitanwendung von Arzneimitteln, die die Knochenmasse reduzieren können, wie Antikonvulsiva oder Kortikosteroide) kann die Noristerat-Behandlung dieses Risiko weiter erhöhen. Daher sollten bei Frauen mit erhöhtem Osteoporoserisiko andere Verhütungsmethoden in Betracht gezogen werden. Bei langfristiger Anwendung von Noristerat sollte in regelmäßigen Abständen überprüft werden, ob eine Bestimmung der Knochendichte angezeigt ist. Eine ausreichende Kalzium- und Vitamin-D-Zufuhr wird empfohlen.

Sonstiges

Geringe Blutdruckanstiege wurden bei Frauen, die kombinierte orale Kontrazeptiva einnahmen, sowie bei Frauen, die im Rahmen einer Studie injizierbare Kontrazeptiva erhielten, berichtet. Wenn sich während der Anwendung von Noristerat eine anhaltende Hypertonie entwickelt oder ein signifikanter Anstieg des Blutdrucks durch Antihypertensiva nicht ausreichend zu behandeln ist, sollte Noristerat abgesetzt werden.

Folgende Erkrankungen können sowohl in der Schwangerschaft als auch bei Anwendung oraler Kontrazeptiva auftreten oder sich verschlimmern. Dies sollte bei der Anwendung reiner Gestagen-Kontrazeptiva in Betracht gezogen werden.

- Ikterus und/oder Pruritus in Verbindung mit Cholestase,
- Bildung von Gallensteinen,
- systemischer Lupus erythematoses,
- hämolytisch-urämisches Syndrom,
- Chorea minor Sydenham.

Das erneute Auftreten eines cholestatischen Ikterus und/oder Pruritus, welcher zuerst während einer Schwangerschaft oder bei früherer Anwendung von Sexualhormonen aufgetreten ist, erfordert eine Unterbrechung der Noristerat-Anwendung.

Chloasmen können gelegentlich auftreten, besonders bei Frauen mit Chloasma gravidarum in der Anamnese. Frauen mit einer Veranlagung zu Chloasmen sollten während der Anwendung von Noristerat direktes Sonnenlicht oder ultraviolette Strahlung meiden.

Wenn während der Behandlung früher aufgetretene Depressionen erneut auftreten, sollte keine weitere Injektion gegeben werden.

Frauen sollten darauf hingewiesen werden, dass reine Gestagen-Kontrazeptiva nicht vor HIV-Infektionen (AIDS) und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten schützen.

Verminderte Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Noristerat kann im Falle eines verlängerten Injektionsintervalls (siehe Abschnitt 4.2) oder bei begleitender Medikation (siehe Abschnitt 4.5) vermindert sein.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Es sind keine Daten zu Wechselwirkungen von Injektionspräparaten, die nur ein Gestagen enthalten, mit anderen Arzneimitteln bekannt. Die folgenden Wechselwirkungen basieren auf Erfahrungen mit kombinierten oralen Kontrazeptiva.

Verschiedene Substanzen, z.B. Barbiturate, Phenylbutazon, Rifampicin, Rifabutin, Antiepileptika (wie Barbexaolon, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Primidon) und Präparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, sowie vermutlich auch Griseofulvin, können durch Aktivierung hepatischer Enzyme den Abbau des Norethisterons verstärken, so dass die Serumkonzentration des Norethisterons verringert wird. Das Gleiche gilt für einige Antibiotika (Ampicillin, Tetracyclin), die durch Störung der intestinalen Flora den enterohepatischen Kreislauf beeinträchtigen können. Durch die Verringerung der Serumkonzentration des Norethisterons kann die kontrazeptive Sicherheit in Frage gestellt sein. Das Auftreten von Schmierblutungen kann ein erster Hinweis auf solche Vorgänge sein.

Hormonale Kontrazeptiva können den Stoffwechsel anderer Arzneimittel beeinträchtigen. Infolgedessen können wiederum deren Plasma- und Gewebekonzentrationen beeinflusst werden (z. B. von Ciclosporin).

Der Bedarf an Antidiabetika kann sich ändern.

Sonstige Wechselwirkungen

Labortests

Die Anwendung von kontrazeptiven Steroiden kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen, einschließlich der biochemischen Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion sowie die Plasmaspiegel von bestimmten (Träger-)Proteinen, z. B. des kortikosteroidbindenden Globulins und/oder der Lipid-/Lipoprotein-Fraktionen, der Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels sowie der Gerinnungs- und Fibrinolyseparameter. Im Allgemeinen bleiben diese Veränderungen jedoch innerhalb des Normbereichs.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Bei sehr hohen Dosierungen haben Norethisteron oder Norethisteronester ein intrauterines Virilisierungspotential (reproduktionstoxikologische Untersuchungen, frühere klinische Anwendung über lange Zeiträume zur Schwangerschaftserhaltung). Für Noristerat ist dieser Effekt wegen der wesentlich geringeren Dosierung nicht zu

erwarten. Die bisherigen klinischen Erfahrungen bestätigen diese Annahme.

Schwangerschaft

Noristerat darf in der Schwangerschaft nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Vor Beginn der Behandlung muss das Bestehen einer Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Stillzeit

Noristerat sollte in der Stillzeit nicht angewendet werden, da Norethisteron in die Muttermilch übergeht. Kontrazeptiva, die nur ein Gestagen enthalten, gelten aber als nächstbeste Wahl nach nicht-hormonalen Verhütungsmethoden während der Stillzeit. Es scheinen keine ungünstigen Wirkungen auf das Wachstum oder die Entwicklung des Säuglings aufzutreten, wenn Kontrazeptiva, die nur ein Gestagen enthalten, ab sechs Wochen nach der Geburt angewendet werden.

Noristerat beeinträchtigt als reines Gestagenpräparat nicht die Quantität oder Qualität der Milchproduktion. Vielmehr scheint eine längere Anwendungsdauer die Laktation sogar zu fördern und zu verlängern.

Allerdings werden geringe Mengen des Steroids und/oder seiner Abbauprodukte mit der Milch ausgeschieden. Wie bei anderen Steroiden besteht deshalb theoretisch die Möglichkeit, dass besonders in der ersten Lebenswoche der Bilirubinabbau des Neugeborenen beeinflusst wird. Ist bei starkem oder länger anhaltendem Neugeborenenikterus eine ärztliche Behandlung des Kindes erforderlich, muss das Stillen unterbrochen werden.

Fertilität

Dem Wirkungsmechanismus von Noristerat entsprechend, wonach bereits gegen Ende eines jeden Injektionsintervalls Ovulationen möglich sind, verläuft nach dem Absetzen häufig schon der erste anwendungsfreie Zyklus wieder biphasisch.

In einer entsprechenden Untersuchung hatte über die Hälfte der Frauen unmittelbar nach dem Ende der Noristerat-Anwendung einen normalen Zyklus. In einem Drittel der Fälle wurden Zyklusstörungen und – dies ist besonders hervorzuheben – bei 7,9 % Amenorrhö beobachtet, die jedoch nie länger als 6 Monate anhielten.

Auch die Konzeptionsfähigkeit ist meist rasch wiederhergestellt. Von 48 Frauen sind nach dem Absetzen 15 innerhalb von 6 Monaten schwanger geworden.

Kommt es jedoch 4–5 Monate nach der letzten Injektion nicht zu einem physiologischen Zyklusablauf, empfiehlt sich bei Frauen mit Kinderwunsch eine mehrmonatige Therapie nach dem Kaufmann-Schema oder mit ovulationsauslösenden Medikamenten.

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

Noristerat hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

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

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die mit dem Gebrauch hormonaler Kontrazeptiva in Verbindung gebracht werden, sind im Abschnitt 4.4 aufgeführt. Andere Nebenwirkungen, die von Noristerat-Anwenderinnen berichtet wurden (Daten nach Inverkehrbringen), sind:

Siehe Tabelle auf Seite 4

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Die in Einzelfällen während oder unmittelbar nach der Injektion öligger Lösungen auftretenden kurzdauernden Reaktionen (Hustenreiz, Hustenanfälle, Atemnot) lassen sich erfahrungsgemäß durch betont langsames Injizieren vermeiden.

Selten können Überempfindlichkeitsreaktionen durch Benzylalkohol auftreten.

Sollten unbekannte Schmerzen im Unterbauch in Verbindung mit einem unregelmäßigen Zyklusmuster auftreten (vor allem Amenorrhö gefolgt von Dauerblutungen), muss eine Extrauterin gravidität in Erwägung gezogen werden.

Diabetikerinnen und Frauen, die zu Diabetes mellitus neigen, sollten sorgfältig beobachtet werden (siehe auch „Einfluss auf den Kohlenhydratstoffwechsel“).

Bei der Anwendung von Depotgestagenen zur Kontrazeption wurden Fälle von Brustkrebs berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

In seltenen Fällen sind nach Anwendung von Steroidhormonen gutartige, noch seltener bösartige Lebertumoren beobachtet worden, die vereinzelt zu lebensgefährlichen intraabdominalen Blutungen geführt haben. Wenn starke Oberbauchbeschwerden, eine Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominalen Blutung auftreten, sollte ein Lebertumor in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden.

Nach dem gegenwärtigen Erkenntnisstand kann ein Zusammenhang zwischen der Anwendung hormonaler Kontrazeptiva, welche nur ein Gestagen enthalten, und einem erhöhten Risiko für venöse und arterielle thromboembolische Erkrankungen nicht ausgeschlossen werden.

Das relative Risiko für arterielle Thrombosen (Schlaganfall, Herzinfarkt) scheint sich bei einem Zusammentreffen von Rauchen, steigendem Lebensalter und der Anwendung hormonaler Kontrazeptiva weiter zu erhöhen.

Geringe Blutdruckanstiege wurden bei Frauen, die kombinierte orale Kontrazeptiva einnahmen sowie bei Frauen, die im Rahmen einer Studie injizierbare Kontrazeptiva erhielten, berichtet. Wenn sich während der

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Gewichtszunahme	
Psychiatrische Erkrankungen			Nervosität; depressive Verstimmungen
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen; Schwindelgefühl	
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes		Übelkeit	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Verschiedene Hautbeschwerden	Akne; lokale Hautreaktionen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Uterus-/Vaginalblutungen, einschließlich Schmierblutungen und Zwischenblutungen unterschiedlicher Stärke; Amenorrhöen, Hypermenorrhöen und unregelmäßige Zyklen		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Reaktionen an der Injektionsstelle	

Anwendung von Noristerat eine anhaltende Hypertonie entwickelt oder ein signifikanter Anstieg des Blutdrucks durch Antihypertensiva nicht ausreichend zu behandeln ist, sollte Noristerat abgesetzt werden.

Bei Anwendung von Depotgestagenen zur Kontrazeption, wie z. B. Noristerat, kann es zu einer Verminderung der Knochendichte kommen (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: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Darreichung als Injektionspräparat für den Einmalgebrauch und die Verabreichung durch einen Arzt minimieren das Risiko einer Überdosierung. Es liegen keine Berichte ernsthafter gesundheitsschädlicher Wirkungen aufgrund einer Überdosierung vor. Es sind keine Gegenmittel bekannt. Die Behandlung sollte sich an den Symptomen orientieren.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene,
ATC-Code: G03AC

Wirkmechanismus

Norethisteronenantat wirkt nach intramuskulärer Injektion als starkes Depot-Gestagen. Bei diesem Ester stellt Norethisteron, das sich vom 19-Nortestosteron ableitet, die Wirksubstanz dar, die nach Abspaltung der Carbonsäure frei wird.

Die kontrazeptive Wirkung von Noristerat beruht auf dem Zusammenspiel zentraler und peripherer Mechanismen. In den ersten 5–7 Wochen nach der Injektion, bei einigen Frauen auch noch länger, wird die Ovulation gehemmt und allein schon dadurch eine Schwangerschaft verhindert.

Zusätzlich antifertil wirken Veränderungen des Zervixsekrets (Penetrationshemmung der Spermatozoen), der Tubenmotilität (Störung des Eitransports,) und des Endometriums (Störung der Nidation).

Nach diesem 5–7-wöchigen Intervall nach Noristerat-Injektion ohne Ovulationen kommt es bei der Mehrzahl der Frauen wieder zu Ovulationen, wie durch Ovarialbiopsien und Hormonbestimmungen nachgewiesen werden konnte. Während die Hypophyse und das Ovar in dieser Zeit ihre normale zyklische Funktion wieder aufzunehmen beginnen, bilden bis zum Ende der 12. Woche die erwähnten peripheren Gestagenwirkungen von Noristerat die Grundlage der weiteren Kontrazeption.

Wirkung auf den Zervixschleim

Während des gesamten, 12 Wochen umfassenden Wirkungszeitraums von Noristerat befindet sich das Zervixsekret konstant unter Gestageneinfluss. Der Schleim ist weder spinnbar, noch kristallisiert er nach Lufttrocknung aus (Farnkrautphänomen), wie dies im unbeeinflussten Zyklus zum Zeitpunkt der Ovulation geschieht. Dadurch wird eine Spermienaszension in das Cavum uteri deutlich erschwert. Im Zervikalkanal sind zwar noch mobile Spermatozoen nachzuweisen, die jedoch bis zur 12. Woche nur sehr selten bis in die Gebärmutter vordringen.

Wirkung auf das Endometrium und die Tubenschleimhaut

Unter dem Einfluss von Noristerat zeigt das Endometrium ein vielfältiges Bild, das nicht die typischen Veränderungen aufweist, wie sie von den verschiedenen Phasen des normalen Zyklus bekannt sind. Im ersten Monat nach der Injektion oder noch später findet sich eine sekretorische Transforma-

tion. Danach kommt es zu wechselnden Stadien unvollständiger Proliferation und Transformation. Gegen Ende des ersten Injektionsintervalls zeigen sich auch wieder dem physiologischen Zyklus entsprechende histologische Veränderungen des Endometriums.

Nach einer Anwendungsdauer von mehr als 6 Monaten wird das Endometrium überwiegend als „ruhend“ beschrieben mit hypoplastischen Drüschenschläuchen. Dabei wurde jedoch keine ausgeprägte Atrophie des Endometriums festgestellt. Diese Veränderungen sind als nidationserschwerender Effekt und somit als zusätzliche kontrazeptive Komponente zu werten. Außerdem verändert sich auch die Tubenschleimhaut morphologisch, so dass der Eitransport vermutlich erschwert wird.

Kontrazeptive Wirksamkeit

Bei vorschriftsgemäßer Anwendung von Noristerat beginnt der Konzeptionsschutz am Tag der Injektion.

In den verschiedenen Veröffentlichungen sind zwischen 0 und 2,3 Schwangerschaften auf 100 Anwendungsjahre (= Pearl-Index) beschrieben worden. Wird der 12-Wochen-Zeitraum überschritten, steigt die Versagerquote erheblich. Anhand einer multizentrischen Studie der WHO über den Anwendungszeitraum von 2 Jahren wurde bei 8-wöchigen Injektionsintervallen während der ersten 6 Monate, danach bei 12-wöchigen eine Schwangerschaftsrate von 1,4 auf 100 Frauen nach der Life-table-Methode errechnet.

Die kontrazeptive Sicherheit von Noristerat ist geringer als die oraler Kontrazeptiva vom Gestagen-Estrogen-Typ, da gegen Ende eines jeden Injektionsintervalls wieder Ovulationen auftreten können.

Mit fortschreitender Anwendungsdauer stieg die Sicherheit an. Daher lagen die Versagerquoten bei Kurzzeitstudien höher als bei Langzeitstudien. Die unter Noristerat beobachteten Schwangerschaften sind überwiegend während der ersten beiden Injektions-

intervalle aufgetreten. Aus diesem Grund wird auch die Verkürzung der ersten drei Injektionsintervalle auf 8 Wochen empfohlen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach intramuskulärer Injektion wurde Norethisteronenantat vollständig absorbiert. Der Ester wurde rasch und schließlich vollständig in seinen pharmakologisch wirksamen Bestandteil Norethisteron hydrolysiert, nachdem er aus dem Depot freigesetzt wurde.

Verteilung

Die maximalen Norethisteron-Spiegel wurden etwa 3–10 Tage nach intramuskulärer Gabe gemessen. Sie beliefen sich etwa sieben Tage (Median) nach der intramuskulären Gabe von 200 mg Norethisteronenantat in 2 ml bzw. 1 ml ölgiger Lösung im Durchschnitt auf $13,4 \pm 5,4$ ng/ml bzw. $12,2 \pm 2,7$ ng/ml.

Die Plasmaspiegel von Norethisteron sanken in zwei Dispositionsphasen mit Halbwertszeiten von 4 bis 5 Tagen bzw. 15–20 Tagen, die auf ein zweiphasiges Freisetzen des Norethisteronenantats aus dem Depot zurückzuführen waren.

Norethisteronenantat wird vollständig metabolisiert. Die Aufspaltung von Norethisteronenantat durch enzymatische Hydrolyse in Norethisteron und Heptansäure erfolgt hauptsächlich in der Leber. Während die Fettsäure mittels β -Oxidation metabolisiert wird, vollzieht sich die Umwandlung von Norethisteron vorwiegend durch die Reduktion der C4-C5-Doppelbindung und der C3-Ketogruppe. Der größte Teil der im Urin gefundenen Metaboliten lag in Form von konjugierten Verbindungen (überwiegend als Sulfate) vor, die für inaktiv gehalten werden.

Viele Jahre lang ist über eine Umwandlung von Norethisteron in Ethinylestradiol in vivo berichtet worden, was aber quantitativ nicht bestimmt werden konnte. Neuere Untersuchungen haben bestätigt, dass Norethisteron/-acetat teilweise zu Ethinylestradiol metabolisiert wird. Pro Milligramm oral appliziertes Norethisteron/-acetat wird so viel Ethinylestradiol gebildet, wie es einer oralen Dosis von etwa $4 \mu\text{g}$ bzw. $6 \mu\text{g}$ beim Menschen entspricht.

Da die Estrogenität von Norethisteron schon immer vermutet worden ist und in der klinischen Praxis auch festgestellt wurde, gibt diese jüngste Entdeckung seiner metabolischen Eigenschaften keinen Anlass zu einer Änderung der bestehenden Anwendungsempfehlungen.

Elimination

Innerhalb von 30 Tagen wurden bis zu 85 % der aufgenommenen Norethisteronenantat-Dosis mit dem Urin (40 %) und dem Stuhl (60 %) ausgeschieden. Weder im Urin noch im Stuhl wurde unverändertes Norethisteronenantat gefunden. Während des Beobachtungszeitraums von 30 Tagen hat man im Urin und im Stuhl ähnliche Ausscheidungshalbwertszeiten von 6 bis 9 Tagen für radioaktiv markierte Substanzen vermutet. Weiterhin wurde im Rahmen einer weiteren Studie im Urin zwischen dem 30. und 80. Tag nach intramuskulärer Gabe

von 200 mg ^3H -Norethisteronenantat eine Ausscheidungshalbwertszeit von 20–30 Tagen gemessen. Auf der Grundlage von Tierexperimenten wird erwartet, dass es nicht zu einer Retention des Arzneimittels im Körper kommt.

96 % des Norethisteron wird bei der Frau im Plasma an Proteine gebunden. Die entsprechenden Anteile, die an SHBG und Albumin gebunden werden, belaufen sich auf etwa 35 % und 61 %, soweit sich die SHBG-Spiegel im normalen Bereich befinden.

Aufgrund der Halbwertszeit der terminalen Abbauphase aus dem Plasma (etwa 2,5 Wochen) und dem anfänglichen Dosierungsplan (eine Injektion alle zwei Monate) erwartet man, dass es nach Mehrfachapplikation zu einer leichten Akkumulation des Arzneimittels kommt. Bereits nach der zweiten Gabe wird ein Steady State erreicht.

Der Übergang von Norethisteron in die Muttermilch ist unerheblich. Ausgehend von der Annahme, dass der Säugling 600 ml Milch täglich zu sich nimmt, wurde errechnet, dass während der ersten Woche nach intramuskulärer Gabe von 200 mg Norethisteronenantat die tägliche Aufnahme von Norethisteron mit der Muttermilch in einem Bereich zwischen $0,5 \mu\text{g}$ und $2,4 \mu\text{g}$ liegt.

Obwohl keine Berichte hinsichtlich einer direkten Untersuchung zur Bioverfügbarkeit von Norethisteron nach intramuskulärer Gabe von Norethisteronenantat vorliegen, kann durch den Vergleich der AUC-Werte für Norethisteron, die in verschiedenen Studien nach i.v.-Injektion von Norethisteron sowie nach i.m.-Injektion von Norethisteronenantat ermittelt wurden, eine vollständige Verfügbarkeit angenommen werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zu Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen, welche nicht bereits in anderen entsprechenden Abschnitten dieser Fachinformation berücksichtigt wurden.

Mutagenes und tumor erzeugendes Potential

Untersuchungen zur Genotoxizität, insbesondere Mutagenität zeigten keine Hinweise auf relevante mutagene oder sonstige genotoxische Effekte von Norethisteron(-acetat).

In tierexperimentellen Langzeituntersuchungen wurden keine Hinweise auf ein für Menschen bedeutsames tumorigenes Potential von Norethisteron bzw. seiner Ester gesehen. Dennoch muss grundsätzlich daran gedacht werden, dass Sexualsteroid das Wachstum bestimmter Gewebe und Tumoren fördern können.

Lokale Verträglichkeit/Sensibilisierung

Die lokale Verträglichkeit des Wirkstoffs wurde im Verlauf der systemischen Verträglichkeitsprüfungen untersucht. Dabei ergaben sich nur Hinweise auf eine leichte Reizwirkung. Die gute lokale Verträglichkeit von

Noristerat wurde auch durch die langjährige klinische Erfahrung bestätigt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzylbenzoat.
Rizinusöl für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose Einwegspritze, Glas vom Typ I.
1 Fertigspritze zu 1 ml

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Jenapharm GmbH & Co. KG
Otto-Schott-Straße 15
07745 Jena
Telefon: (03641) 648888
Telefax: (03641) 648889
E-Mail-Adresse:
frauengesundheit@jenapharm.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

6929575.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

11.05.2000

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt