1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lafamme 2/2 mg überzogene Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine überzogene Tablette enthält Estradiolvalerat 2,0 mg (entsprechend 1,52 mg Estradiol) und Dienogest 2,0 mg

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat 27,8 mg, Sucrose 23,7 mg, Glucose-Sirup 1,7 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Überzogene Tablette
Hellrosa, glänzend, rund

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hormonsubstitutionstherapie (HRT) zur Behandlung von Estrogenmangelsymptomen bei postmenopausalen nicht hysterektomierten Frauen, deren Menopause länger als ein Jahr zurückliegt.

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung von Frauen über 65 Jahren vor.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Beginn der Einnahme von Lafamme 2/2 mg
Bei Frauen, die bisher keine Hormonsubstitutionstherapie erhalten haben, oder Frauen, die von einer anderen kontinuierlichen, kombinierten Hormonsubstitutionstherapie wechseln, kann die Behandlung an jedem beliebigen Tag begonnen werden.

Bei Frauen, die von einer kontinuierlich-sequenziellen Hormonsubstitutionstherapie umgestellt werden, soll die Behandlung am Tag nach Abschluss des Behandlungszyklus der vorherigen Therapie begonnen werden.

Frauen, die von einer zyklischen Hormonsubstitutionstherapie wechseln, sollen mit der Einnahme am Tag nach der Einnahmepause beginnen.

Es wird täglich eine Tablette eingenommen. Jede Blisterpackung enthält Tabletten für die Anwendung über 28 Tage.

Sowohl für den Beginn als auch für die Fortführung einer Behandlung postmenopausaler Symptome ist die niedrigste wirksame Dosis für die kürzest mögliche Dauer anzuwenden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.
Die Tabletten werden unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen. Die Behandlung erfolgt kontinuierlich, d. h. die Einnahme aus der nächsten Blisterpackung erfolgt ohne Pause.

Die Tabletteneinnahme sollte möglichst jeweils zur gleichen Tageszeit erfolgen.

Wurde die Einnahme einer Tablette vergessen, sollte diese so schnell wie möglich nachgeholt werden. Sind seit der letzten vergessenen Einnahme mehr als 24 Stunden vergangen, braucht keine zusätzliche Tablette eingenommen zu werden. Wurden mehrere Tabletten vergessen, kann es zu Blutungen kommen.

Spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche
Lafamme 2 /2 mg ist für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht indiziert.

Ältere Patienten
Es liegen keine Daten vor, die darauf hinweisen, dass eine Dosisanpassung bei älteren Patienten notwendig ist.

Patienten mit Leberfunktionsstörung
Es wurden keine speziellen Studien mit Lafamme 2 /2 mg an Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion durchgeführt. Lafamme 2 /2 mg ist kontraindiziert bei Frauen mit schwerer Leberfunktionsstörung (siehe auch Abschnitt 4.3). Bei Frauen mit einer eingeschränkten Leberfunktion ist eine engmaschige Überwachung erforderlich, und im Falle einer Verschlechterung der Leberfunktionswerte sollte die Anwendung der HRT beendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung
Es wurden keine speziellen Studien mit Lafamme 2 /2 mg an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt.

4.3 Gegenanzeigen

- Bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht
- Estrogenabhängiger maligner Tumor bzw. ein entsprechender Verdacht (v. a. Endometriumkarzinom)
- Nicht abgeklärte Blutungen im Genitalbereich

- Unbehandelte Endometriumhyperplasie
- Frühere oder bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (v. a. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)
- Bestehende oder erst kurze Zeit zurückliegende arterielle thromboembolische Erkrankung (v. a. Angina pectoris, Myokardinfarkt)
- Bekannte thrombophile Erkrankungen (z. B. Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombin-Mangel, siehe Abschnitt 4.4)
- Akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die relevanten Leberenzymwerte nicht normalisiert haben
- Porphyrie
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

Medizinische Untersuchung/Kontrolluntersuchungen

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

Situationen, die eine Überwachung erfordern

Die Patientinnen sollten engmaschig überwacht werden, wenn eine der folgenden Situationen bzw. Erkrankungen vorliegt oder früher vorlag bzw. sich während einer Schwangerschaft oder einer zurückliegenden Hormonbehandlung verschlechtert hat. Dies gilt auch für den Fall, dass eine der nachfolgend genannten Situationen oder Erkrankungen im Laufe der aktuellen Hormonsubstitutionstherapie mit Lafamme 2/2 mg auftritt bzw. sich verschlechtert:

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

Gründe für einen sofortigen Therapieabbruch

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

- Ikterus oder Verschlechterung der Leberfunktion
- Signifikante Erhöhung des Blutdrucks
- Einsetzen migräneartiger Kopfschmerzen
- Schwangerschaft

Endometriumhyperplasie und -krebs
Bei Frauen mit intaktem Uterus ist das Risiko für Endometriumhyperplasie und -karzinom bei längerfristiger Estrogen-Monotherapie erhöht. Der berichtete Anstieg des Risikos für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie schwankt zwischen einer 2fachen bis zu einer 12fachen Zunahme, verglichen mit Frauen ohne HRT, abhängig von der Dauer der Anwendung und der Höhe der Estrogendosis (siehe Abschnitt 4.8). Nach Beendigung der Behandlung kann das Risiko für mindestens 10 Jahre erhöht bleiben.
Die zusätzliche zyklische Gabe eines Gestagens für die Dauer von mindestens 12 Tagen pro Monat bzw. pro 28-Tage-Zyklus oder die kontinuierliche kombinierte Estrogen-Gestagen-Behandlung von Frauen mit intaktem Uterus kompensiert das zusätzliche Risiko, das von der Estrogen-Monotherapie ausgeht.

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

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

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

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

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

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

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

Venöse Thromboembolie
Eine HRT ist mit einem 1,3 – 3fach erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) verbunden, v. a. für tiefe Venenthrombosen oder Lungenembolien. Im ersten Jahr einer HRT ist das Auftreten einer VTE wahrscheinlicher als später (siehe Abschnitt 4.8).
Patientinnen mit bekannter Thrombophilie haben ein erhöhtes VTE-Risiko. Eine HRT kann dieses Risiko erhöhen und ist daher bei diesen Patientinnen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Zu den allgemein anerkannten VTE-Risikofaktoren gehören die Anwendung von Estrogenen, ein höheres Alter, größere Operationen, längere Immobilisierung, erhebliches Übergewicht (BMI > 30 kg/m^2), Schwangerschaft/Wochenbett, systemischer Lupus erythematodes (SLE) und Krebs.
Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen bei VTE.
Wie bei allen postoperativen Patienten müssen vorbeugende Maßnahmen zur Verhinderung einer VTE nach der Operation berücksichtigt werden. Bei längerer Immobilisierung nach einer geplanten Operation wird empfohlen, die HRT 4 bis 6 Wochen vor dem Eingriff auszusetzen. Die Behandlung sollte erst dann wieder aufgenommen werden, wenn die Frau wieder vollständig mobilisiert ist.

Bei Frauen ohne VTE in der Vorgeschichte, aber mit Verwandten ersten Grades, die bereits in jungen Jahren an VTE erkrankten, kann ein Thrombophilie-Screening in Erwägung gezogen werden. Vorher sollte die Patientin eingehend über die begrenzte Aussagekraft dieses Verfahrens beraten werden (Es wird nur ein Teil der Defekte identifiziert, die zu einer Thrombophilie führen). Wird ein thrombophiler Defekt festgestellt und sind außerdem Thrombosen bei Verwandten bekannt oder ist der festgestellte Defekt schwerwiegend (z. B. Antithrombin-, Protein-S- und/oder Protein-C-Mangel oder eine Kombination von Defekten), so ist eine HRT kontraindiziert.

Bei Patientinnen unter einer dauerhaften Behandlung mit Antikoagulantien sollte vor der Anwendung einer HRT das Risiko-Nutzen-Verhältnis sorgfältig abgewogen werden.

Sollte sich eine VTE nach Beginn der HRT entwickeln, muss das Arzneimittel abgesetzt werden. Die Patientinnen sollen darauf hingewiesen werden, dass sie sofort Kontakt mit einem Arzt aufnehmen müssen, wenn sie mögliche Symptome einer Thromboembolie bemerken (insbesondere schmerzhafte Schwellung eines Beins, plötzlicher Schmerz im Brustkorb, Atemnot).

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

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

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

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

Hepatitis C
In klinischen Studien mit dem Kombinationsregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin gegen das Hepatitis C-Virus (HCV) trat eine Erhöhung der ALT um mehr als das 5fache der oberen Norm (ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die Ethinylestradiol-haltige Arzneimittel, wie z. B. KHK, anwandten. Zudem wurden bei Behandlung mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Erhöhungen der ALT bei Anwenderinnen von Ethinylestradiol-haltigen Arzneimitteln beobachtet. Bei Frauen, die Arzneimittel mit anderen Estrogenen als Ethinylestradiol anwandten, wie etwa Estradiol, in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin, war die Rate erhöhter ALT-Werte ähnlich wie bei jenen, die keinerlei Estrogene erhielten; aufgrund der begrenzten Anzahl an Frauen, die diese anderen Estrogene anwandten, ist dennoch Vorsicht bei der gleichzeitigen Gabe mit den folgenden Kombinationsregimen geboten: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin und mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir. Siehe Abschnitt 4.5.

Sonstige Erkrankungszustände
Estrogene können eine Flüssigkeitsretention bewirken; daher müssen Patientinnen mit kardialen oder renalen Funktionsstörungen sorgfältig beobachtet werden. Patientinnen mit terminaler Niereninsuffizienz müssen engmaschig überwacht werden, weil davon auszugehen ist, dass die Plasmaspiegel der zirkulierenden Wirkstoffe von Lafamme 2/2 mg erhöht sind.

Frauen mit vorbestehender Hypertriglyzeridämie müssen während einer Estrogen- oder Hormonsubstitutionstherapie engmaschig überwacht werden, weil im Zusammenhang mit einer Estrogentherapie unter derartigen Umständen von seltenen Fällen eines starken Triglyzeridanstiegs im Plasma mit der Folge einer Pankreatitis berichtet wurde.

Estrogene erhöhen die Konzentration des thyroxinbindenden Globulins (TBG), wodurch es zu einem Anstieg des gesamten zirkulierenden Schilddrüsenhormons kommt, was anhand des proteingebundenen Jods (PBI), des T4-Spiegels (Säulen- oder Radioimmunassay) oder T3-Spiegels (Radioimmunoassay) gemessen wird. Die T3-Harzaufnahme ist herabgesetzt, was einen TBG-Anstieg widerspiegelt. Die freien T4- und T3-Konzentrationen verändern sich nicht. Andere Bindungsproteine können im Serum erhöht sein, wie das kortikoidbindende Globulin (CBG) und das geschlechtshormonbindende Globulin (sex hormone-binding globulin/SHBG), was zu einem Ansteigen der zirkulierenden Kortikosteroide bzw. Sexualhormone führt. Freie oder biologisch aktive Hormonkonzentrationen bleiben unverändert.
Andere Plasmaproteine können erhöht sein (Angiotensinogen/ Reninsubstrat, α_1-Antitrypsin, Coeruloplasmin).

Unter einer HRT verbessern sich die kognitiven Fähigkeiten nicht. Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für eine wahrscheinliche Demenz bei Frauen, die bei Beginn einer kontinuierlichen kombinierten HRT oder einer Estrogen-Monotherapie älter als 65 Jahre waren.

Exogene Estrogene können Symptome eines hereditären oder erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Sonstige Bestandteile
Dieses Arzneimittel enthält Sucrose, Lactose-Monohydrat und Glucose.
Patientinnen mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrose-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.
Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hinweis: Die Fachinformationen der jeweils gleichzeitig verordneten Arzneimittel sollten auf mögliche Wechselwirkungen hin überprüft werden.

Effekte anderer Arzneimittel auf Lafamme

Substanzen, die die Clearance von Sexualhormonen erhöhen (verminderte Wirksamkeit durch Enzyminduktion), z. B.
Der Metabolismus von Estrogen und Dienogest (Gestagen) kann durch die gleichzeitige Anwendung von Wirkstoffen verstärkt werden, die Arzneimittel metabolisierende Enzyme, vor allem die Cytochrom-P_{450}-Enzyme, induzieren; zu diesen Substanzen gehören Antikonvulsiva (z. B. Barbiturate, Phenytoin, Primidon, Carbamazepin) und Antiinfektiva (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz) und möglicherweise auch Felbamat, Griseofulvin, Oxcarbazepin, Topiramat und pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten.

Klinisch kann ein erhöhter Estrogen- und Dienogest-Metabolismus zu einer verminderten Wirkung dieser Hormone und zu Veränderungen des uterinen Blutungsmusters führen.
Eine Enzyminduktion kann bereits nach wenigen Tagen der Behandlung beobachtet werden. Der maximale enzyminduzierende Effekt wird üblicherweise innerhalb weniger Wochen beobachtet. Nach Beendigung der Therapie kann die enzyminduzierende Wirkung noch bis zu 4 Wochen anhalten.

Substanzen mit variablen Auswirkungen auf die Clearance von Sexualhormonen
Viele Kombinationen von HIV-Proteaseinhibitoren mit nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern, einschließlich von Kombinationen mit HCV-Inhibitoren können bei gleichzeitiger Verabreichung mit Sexualhormonen die Plasmakonzentrationen des Estrogens oder von Dienogest oder von beiden erhöhen oder senken. Der Nettoeffekt dieser Veränderungen kann in einigen Fällen klinisch relevant sein.

Daher sollten die Fachinformationen gleichzeitig verordneter HIV/HCV-Medikationen konsultiert werden, damit potentielle Interaktionen und relevante Empfehlungen identifiziert werden können.

Substanzen, die die Clearance von Sexualhormonen vermindern (Enzymhemmer)
Starke und mäßige CYP3A4-Inhibitoren wie Azol-Antimykotika (z. B. Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol), Verapamil, Macrolide (z. B. Clarithromycin, Erythromycin), Diltiazem und Grapefruitsaft können die Plasmakonzentrationen des Estrogens oder des Dienogest oder von beiden erhöhen.

Auswirkungen einer HRT mit Estrogenen auf andere Arzneimittel
Es hat sich gezeigt, dass die gleichzeitige Anwendung von estrogenhaltigen hormonalen Kontrazeptiva und Lamotrigin die Plasmakonzentrationen von Lamotrigin aufgrund der Induktion der Lamotrigin-Glucuronidierung erheblich verringert. Dies kann die Kontrolle von Krampfanfällen beeinträchtigen. Obwohl die mögliche Wechselwirkung zwischen einer Hormonersatztherapie und Lamotrigin nicht untersucht wurde, ist davon auszugehen, dass eine ähnliche Wechselwirkung besteht, so dass es bei Frauen, die beide Arzneimittel zusammen einnehmen, zu einer Verringerung der Anfallskontrolle kommen kann.

Sonstige Wechselwirkungen

Direkt wirkende antivirale Arzneimittel (DAAs) und ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie KHK
In klinischen Studien mit dem Kombinationsregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin gegen HCV trat eine Erhöhung der ALT um mehr als das 5fache der oberen Norm (ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die Ethinylestradiol-haltige Arzneimittel, wie z. B. KHK, anwandten. Darüber hinaus wurden auch bei Patientinnen, die mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir behandelt wurden, ALT-Erhöhungen bei Frauen beobachtet, die Ethinylestradiol-haltige Arzneimittel wie KHK einnahmen.

Direkt wirkende antivirale Arzneimittel (DAAs) und Arzneimittel, die andere Estrogene als Ethinylestradiol enthalten, wie z. B. Estradiol
Bei Frauen, die Arzneimittel mit anderen Estrogenen als Ethinylestradiol anwandten, wie etwa Estradiol, und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin, war die Rate erhöhter ALT-Werte ähnlich wie bei jenen, die keinerlei Estrogene erhielten; aufgrund der begrenzten Anzahl an Frauen, die diese anderen Estrogene anwandten, ist dennoch Vorsicht bei der gleichzeitigen Gabe mit den folgenden Kombinationsregimen geboten: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin und mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (siehe Abschnitt 4.4).

Andere Formen der Interaktion

Labortests
Die Verwendung von Sexualsteroiden kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen, einschließlich biochemische Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion , Plasmaspiegel von (Träger-)Proteinen, z. B. Kortikosteroid-bindendes Globulin, von Lipid- / Lipoprotein-Fraktionen, die Parameter des Kohlenhydrat-Stoffwechsels und die Parameter der Blutgerinnung und Fibrinolyse. Die Änderungen bleiben in der Regel des Normbereichs (für weitere Informationen siehe Abschnitt 4.4.“Sonstige Erkankungszustände“).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Lafamme 2/2 mg ist in der Schwangerschaft nicht indiziert. Wenn es während der Behandlung mit Lafamme 2/2 mg zur Schwangerschaft kommt, muss die Behandlung sofort abgebrochen werden.

Es liegen keine ausreichenden Daten über die Anwendung von Estradiol/Dienogest bei Schwangeren vor.
Die Ergebnisse der meisten der zurzeit vorliegenden relevanten epidemiologischen Studien zu einer unbeabsichtigten fetalen Exposition mit Kombinationen von Estrogenen und Gestagenen zeigen keine teratogenen oder fetotoxischen Wirkungen.

Stillzeit
Lafamme 2/2 mg ist in der Stillzeit nicht indiziert.

Fertilität
Lafamme 2 /2 mg ist nicht für die Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter indiziert.

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

Es wurden keine Studien über den Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Bei Anwenderinnen von Lafamme wurden keine Effekte auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Schwere Nebenwirkungen, die unter einer Hormonsubstitutionstherapie auftreten können, sind auch im Abschnitt 4.4 aufgeführt.

In den klinischen Studien mit Lafamme 2/2 mg über mindestens sechs Zyklen an 1.834 Frauen wurden als häufigste Nebenwirkungen Durchbruchblutungen (24%) und Empfindlichkeit/Schmerzen in der Brust (13%) genannt.

Systemorganklassen MedDRA v 8.0	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Candidose	-	-
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	-	Anämie	-
Erkrankungen des Immunsystems	-	Überempfindlichkeitsreaktionen	-
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Veränderungen des Körpergewichts	veränderte Blutfettwerte, Erhöhung der Blutzuckerwerte	erhöhter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	Angst, depressive Stimmung	Schlaflosigkeit, Nervosität, veränderte Libido	Depression
Erkrankungen des Nervensystem	Migräne, Kopfschmerzen, Schwindel/Müdigkeit	-	-
Augenerkrankungen	-	-	Sehstörungen
Herzerkrankungen	-	-	Palpitationen
Gefäßerkrankungen	Hypertonie/Verschlechterung einer Hypertonie	venöse Thrombose, Thrombophlebitis, Hypotonie, Venenschmerzen, Beinschmerzen	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	abdominale Schmerzen, Diarrhoe, Übelkeit	Gastritis, Obstipation, Blähungen	Dyspepsie
Leber- und Gallenerkrankungen	Gamma-GT-Erhöhung	-	Leberenzymveränderungen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	-	Exanthem, Ekzem, akneähnliche Dermatitis, exzessives Schwitzen, Haarausfall	-
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	-	Muskelkrämpfe	-
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Zunahme der Endometriumsdicke, Vulvovaginitis, Vergrößerung der Brüste, Hitzewallungen	fibrozystische Erkrankungen der Brust, Veränderungen der vaginalen Sekretion	Vergrößerung uteriner Myome, Pilzinfektion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	-	Beinödem	-

Brustkrebs

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

Bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie ist das erhöhte Risiko geringer als bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten.

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

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

Bislang größte Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien
Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger Anwendung bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

Alter zu Beginn der HRT (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Nichtanwenderinnen einer HRT über 5 Jahre (50-54 Jahre)*	Relatives Risiko	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 5 Jahren
		Estrogen-Monotherapie	
50	13,3	1,2	2,7
		Estrogen-Gestagen-Kombinationstherapie	
50	13,3	1,6	8,0
* Bezogen auf Baseline-Inzidenzraten in England im Jahr 2015 bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m^2) Hinweis: Da sich die Hintergrundinzidenz von Brustkrebs von EU-Land zu EU-Land unterscheidet, ändert sich auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.			

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

Alter zu Beginn der HRT (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Nichtanwenderinnen einer HRT über einen Zeitraum von 10 Jahren (50–59 Jahre) *	Relatives Risiko	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 10 Jahren
		Estrogen-Monotherapie	
50	26,6	1,3	7,1
		Estrogen-Gestagen-Kombinationstherapie	
50	26,6	1,8	20,8
*Bezogen auf die Baseline-Inzidenzraten in England im Jahr 2015 bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m^2) Hinweis: Da die Hintergrundinzidenz von Brustkrebs je nach EU-Land variiert, ändert sich auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.			

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

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz bei 1.000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Relatives Risiko (95% KI)	Zusätzliche Fälle bei 1.000 HRT-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren (95% KI)
		Estrogen-Monotherapie (CEE)	
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
		Estrogen & Gestagen (CEE + MPA) #	
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)
CEE: konjugierte equine Estrogene; MPA: Medroxyprogesteronacetat * WHI-Studie bei Frauen ohne Uterus, die kein erhöhtes Brustkrebsrisiko zeigte. # Bei Beschränkung der Auswertung auf Frauen, die vor der Studie keine HRT angewendet hatten, erschien das Risiko während der ersten 5 Behandlungsjahre nicht erhöht: Nach 5 Jahren war das Risiko höher als bei Frauen ohne HRT.			

Endometriumkarzinom

Postmenopausale Frauen mit intaktem Uterus

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

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

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

Ovarialkarzinomrisiko

Die Anwendung von Estrogen-Monoarzneimitteln oder kombinierten Estrogen-Gestagen-Arzneimitteln zur HRT ist mit einem geringfügig erhöhten Risiko verbunden, dass ein Ovarialkarzinom diagnostiziert wird (siehe Abschnitt 4.4).

Aus einer Meta-Analyse von 52 epidemiologischen Studien geht ein erhöhtes Ovarialkarzinomrisiko für Frauen hervor, die zurzeit HRT anwenden, im Vergleich zu Frauen, die HRT nie angewendet haben (RR 1,43, 95% KI 1,31-1,56). Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die eine HRT 5 Jahre lang anwenden, tritt ein zusätzlicher Fall pro 2.000 Anwenderinnen auf. Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die keine HRT anwenden, werden über einen 5-Jahres-Zeitraum etwa 2 Fälle von Ovarialkarzinom pro 2.000 Frauen diagnostiziert.

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

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

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

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

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

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

Kombinierte WHI-Studien – zusätzliches Risiko für ischämischen Schlaganfall* nach 5-jähriger HRT

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Relatives Risiko (95% KI)	Zusätzliche Fälle bei 1.000 HRT-Anwenderinnen über 5 Jahre (95% KI)
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)
* Es wurde nicht zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall unterschieden.			

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

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

Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogen zugeführte Estrogene Symptome eines Angioödems auslösen oder verschlimmern.

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 über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Website: http://www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung kann Übelkeit und Erbrechen hervorrufen und bei einigen Frauen kann es zu einer Abbruchblutung kommen. Es gibt keine spezifischen Gegenmittel und die Behandlung sollte symptomatisch erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, Gestagene und Estrogene, feste Kombinationen, ATC-Code: G03FA15

Estradiolvalerat
Der Wirkstoff, synthetisches 17β-Estradiol, ist chemisch und biologisch mit dem körpereigenen humanen Estradiol identisch. Er substituiert den Verlust der Estrogenproduktion bei menopausalen Frauen und mindert die damit verbundenen Beschwerden.

Dienogest
Der Wirkstoff ist ein Nortestosteron-Derivat, mit einer 10-30mal niedrigeren *in-vitro*-Affinität für den Progesteron-Rezeptor im Vergleich zu anderen synthetischen Gestagenen. *In-vivo*-Daten bei Tieren zeigten eine starke gestagene Wirksamkeit. Dienogest hat keine signifikante androgene, mineralokortikoide oder glukokortikoide-Aktivität *in vivo*.

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

Angaben zu den klinischen Studien

- Linderung der Estrogenmangel-Symptome und des Blutungsmusters
- Eine Verminderung der Wechseljahresbeschwerden wurde während der ersten Wochen der Behandlung erreicht.
- Nach zehn- bis zwölfmonatiger Behandlung werden ca. 83 bis 86% der Frauen amenorrhoisch. Durchbruchblutungen und/oder Schmierblutungen traten bei 28 bis 33% der Frauen während der ersten drei Behandlungsmonate und bei 14 bis 17% der Frauen während des zehnten bis zwölften Behandlungsmonates auf.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Estradiolvalerat

Resorption
Estradiolvalerat wird nach oraler Gabe vollständig resorbiert. Eine Aufspaltung zu Estradiol und Valeriansäure findet während der Resorption über die Darmschleimhaut oder im Verlauf der ersten Leberpassage statt. Nach einmaliger Gabe von Lafamme 2 / 2 mg werden maximale Estradiol-Serumspiegel von 31 pg / ml innerhalb von etwa 6 Stunden erreicht.

Verteilung
Estradiol wird nicht spezifisch an Serumalbumin und spezifisch an SHBG gebunden. Nur etwa 1-2% des zirkulierenden Estradiols liegt als freies Steroid vor, 40-45% sind an SHBG gebunden. Das Verteilungsvolumen von Estradiol nach einmaliger intravenöser Verabreichung beträgt etwa 1 l/kg.

Biotransformation
Die Spaltung zu Estradiol und Valeriansäure führt zum Anstieg des natürlichen Estradiols und seiner Metaboliten Estron und Estriol. Die Valeriansäure wird sehr schnell metabolisiert. Nach oraler Gabe sind ca. 3 bis 6% der Dosis direkt als Estradiol bioverfügbar.

Elimination
Die Plasmahalbwertszeit von zirkulierendem Estradiol beträgt etwa 90 Minuten. Nach oraler Verabreichung unterscheidet sich die Situation jedoch. Wegen des großen zirkulierenden Pools von Estrogensulfaten und -glucuroniden sowie der enterohepatischen Rezirkulation stellt die terminale Halbwertszeit von Estradiol nach oraler Verabreichung einen zusammengesetzten Parameter dar, der von allen diesen Prozessen abhängig ist und im Bereich von etwa 13-20 Stunden liegt.
Seine Metaboliten werden überwiegend mit dem Urin ausgeschieden und nur ca. 10% mit den Faeces.

Steady-state-Bedingungen
Nach täglicher Einnahme steigen die Serumspiegel im Serum um das 2-3 fache und erreichen steady-state-Bedingungen nach einer 4-7 -tägigen Behandlung. Die maximalen und mittleren Estradiol-Serumkonzentrationen im steady-state betragen 39 pg/ml, 105 pg/ml bzw. 61 pg/ml. Die Pharmakokinetik von Estradiol wird durch SHBG-Spiegel beeinflusst.

Dienogest

Resorption
Oral verabreichtes Dienogest wird schnell und nahezu vollständig resorbiert. Peak-Serum-Konzentrationen von 49 ng/ml werden nach etwa 1,5 Stunden nach einmaliger Einnahme von Lafamme erreicht. Die Bioverfügbarkeit beträgt etwa 91%. Die Pharmakokinetik von Dienogest ist innerhalb des Dosisbereichs von 1-8 mg dosisproportional.

Verteilung
Dienogest wird an Serumeiweiß gebunden. Es bindet nicht an das sexualhormonbindende Globulin (SHBG) bzw. kortikoid-bindende Globulin (CBG). 10% der Gesamtserumkonzentration von Dienogest liegen als freies Steroid vor, 90% sind unspezifisch an Albumin gebunden. Das scheinbare Verteilungsvolumen (V_D/F) von Dienogest beträgt bei postmenopausalen Frauen 51 l.

Biotransformation
Dienogest wird nahezu vollständig über die bekannten Wege des Steroid-Metabolismus (Hydroxylierung und Konjugation) metabolisiert, hauptsächlich über CYP3A4.
Die metabolische Clearance-Rate (Cl/F) aus dem Serum beträgt 55 ml/min. Die pharmakologisch inaktiven Metaboliten werden schnell ausgeschieden mit dem Ergebnis, dass Dienogest als Hauptbestandteil im Plasma für etwa 50% der zirkulierenden von Dienogest abgeleiteten Verbindungen verantwortlich ist. Die Gesamt-Clearance nach der intravenösen Verabreichung von 3H-Dienogest wurde mit 5,1 l / h berechnet.

Elimination
Die terminale Eliminationshalbwertszeit von DNG bei postmenopausalen Frauen beträgt 10,5 Stunden nach Verabreichung von Lafamme. Dienogest wird in Form von Metaboliten ausgeschieden, die nach oraler Gabe von 0,1 mg /kg bei einem Harn- zu Fäkalienverhältnis von etwa 3: 1 ausgeschieden werden. Die Halbwertszeit der Ausscheidung von Urinmetaboliten beträgt 14 Stunden. Nach oraler Gabe wird ungefähr 86% der verabreichten Dosis werden innerhalb von 6 Tagen eliminiert. Der überwiegende Anteil wird innerhalb der ersten 24 Stunden vor allem über den Urin ausgeschieden

Steady-State-Bedingungen
Nach täglicher Einnahme steigen die Serumspiegel um das ca.1,3fache und erreichen steady-state-Bedingungen nach 3-4 Behandlungstagen. Die Pharmakokinetik von Dienogest nach wiederholter Gabe von Lafamme 2/2 mg kann anhand der Pharmakokinetik der Einzeldosis vorhergesagt werden. Die minimalen, maximalen und mittleren DNG-Serumkonzentrationen im steady-state betragen etwa 10 ng /ml, 63 ng/ml bzw. 25 ng/ml. Die Pharmakokinetik von Dienogest wird nicht durch die SHBG-Spiegel beeinflusst.

Pharmakokinetische Daten zu Lafamme 2/2 mg bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz liegen nicht vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Außer den bereits in anderen Abschnitten dieser Fachinformation aufgeführten Daten gibt es keine relevanten präklinischen Sicherheitsdaten, die im Hinblick auf die Zielpopulation für den verschreibenden Arzt von Bedeutung sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Maisstärke, vorverkleistert
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) (E 470b)
Povidon K25 (E 1201)

Tablettenhülle
Sucrose
Glucose-Sirup (Ph. Eur.)
Calciumcarbonat (E 170)
Povidon K25 (E 1201)
Macrogol 35.000
Carnaubawachs (E 903)
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus transparenter PVC-Folie und Aluminiumfolie mit 28 überzogenen Tabletten in Faltschachtel.

Packung zu 28 überzogenen Tabletten
Packung zu 3 x 28 überzogenen Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer Vital GmbH
51368 Leverkusen
Tel.: (0214) 30-51 348
Fax: (0214) 2605-51 603
E-Mail: medical-information@bayer.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

51347.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG (GEMEINSAMES VERLÄNGERUNGSDATUM)

03.07.2001/13.12.2005/13.12.2010

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

DE/22