1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cyclo-Progynova® N 2 mg/0,15 mg überzogene Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Estradiolvalerat/Levonorgestrel

1 gelbe überzogene Tablette enthält: Estradiolvalerat 2,00 mg (entsprechend 1,53 mg Estradiol)

1 braune überzogene Tablette enthält: Estradiolvalerat 2,00 mg (entsprechend 1,53 mg Estradiol) und Levonorgestrel 0,15 mg

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 24 mg Sucrose, 2 mg Glucose, Natrium (siehe Abschnitt 4.4.).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Überzogene Tablette

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hormonsubstitutionstherapie bei Estrogenmangelsymptomen nach der Menopause.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Cyclo-Progynova N ist ein zyklisch einzunehmendes Arzneimittel zur Hormonsubstitutionstherapie.

Die Dauer der Anwendung bestimmt der Arzt.

Es wird empfohlen, Cyclo-Progynova N möglichst immer zur gleichen Tageszeit unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen. Zur Verringerung von gastrointestinalen Beschwerden empfiehlt sich die abendliche Einnahme.

Während der ersten 9 Tage wird täglich je eine gelbe Tablette, danach 12 Tage lang jeden Tag eine braune Tablette eingenommen.

Nachdem im Verlauf von drei Wochen alle Tabletten aufgebraucht sind, erfolgt eine 7-tägige Einnahmepause. In dieser Zeit muss mit dem regelmäßigen Auftreten von menstruationsähnlichen Blutungen gerechnet werden.

Nach der 7-tägigen Pause wird die Einnahme aus der nächsten Blisterpackung fortgesetzt, unabhängig davon, ob eine Blutung eingetreten ist oder noch andauert. Sowohl für den Beginn als auch für die Fortführung einer Behandlung postmenopausaler Symptome ist die niedrigste wirksame Dosis für die kürzest mögliche Therapiedauer anzuwenden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Beginn der Einnahme von Cyclo-Progynova N

Keine vorangegangene Behandlung mit Arzneimitteln zur Hormonsubstitutionstherapie

Mit der Einnahme von Cyclo-Progynova N kann an jedem beliebigen Tag begonnen werden.

Wechsel von einem anderen Arzneimittel zur Hormonsubstitutionstherapie

Bei Frauen, die von einer kontinuierlich einzunehmenden, kombinierten Hormonsubstitutionstherapie umgestellt werden, soll die Behandlung am Tag nach Abschluss des Behandlungszyklus der vorherigen Therapie begonnen werden. Frauen, die von einer zyklischen Hormonsubstitutionstherapie umgestellt werden, beginnen mit der Einnahme von Cyclo-Progynova N am Tag nach der Einnahmepause.

Vergessene Tabletteneinnahme

Wurde vergessen, die Tablette zur einmal gewählten Zeit einzunehmen, ist die Einnahme innerhalb der nächsten 12 Stunden nachzuholen. Anderenfalls soll die Einnahme unter Auslassen der vergessenen Tablette zur gewohnten Tageszeit am nächsten Tag fortgesetzt werden.
Das Vergessen einer Tablette erhöht die Wahrscheinlichkeit für Durchbruch- oder Schmierblutungen.

Spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche
Cyclo-Progynova N 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 Cyclo-Progynova N an Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion durchgeführt. Cyclo-Progynova N 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 Cyclo-Progynova N an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht
- estrogenabhängiger maligner Tumor bzw. ein entsprechender Verdacht (vor allem Endometriumkarzinom)
- nicht abgeklärte Blutung im Genitalbereich
- unbehandelte Endometriumhyperplasie
- frühere oder bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (vor allem tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)
- bekannte thrombophile Erkrankungen (z. B. Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombin-Mangel, siehe Abschnitt 4.4);
- bestehende oder erst kurze Zeit zurückliegende arterielle thromboembolische Erkrankung (vor allem Angina pectoris, Myokardinfarkt)
- akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die relevanten Leberenzym-Werte nicht normalisiert haben
- Porphyrie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Hormonsubstitutionstherapie (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 bei jüngeren Frauen niedriger ist, könnte das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei jüngeren Frauen günstiger sein als bei älteren.

Die Therapie mit Cyclo-Progynova N ist nicht empfängnisverhütend und schützt nicht vor HIV oder anderen sexuell übertragbaren Krankheiten.

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 Gegenanzeigen 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 der 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 Cyclo-Progynova N 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
- fibrozystische Mastopathie
- angeborene schwere Fettstoffwechselstörungen
- Adipositas permagna
- Sichelzellenanämie

Gründe für einen sofortigen Therapieabbruch

Die Therapie ist bei Vorliegen einer Gegenanzeige sowie in den folgenden Situationen abzubrechen:
- Ikterus oder Verschlechterung der Leberfunktion
- signifikante Erhöhung des Blutdrucks
- Einsetzen migräneartiger Kopfschmerzen
- Schwangerschaft
- plötzliche Sehstörungen

Endometriumhyperplasie und -karzinom

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 zweifachen bis zu einer zwölffachen 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.

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 Brustdichte in der Mammographie, was sich 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 – 3-fach erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) verbunden, vor allem 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 sollten 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 Herzkrankheit 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 1,5-fach 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 Cyclo-Progynova N erhöht sind.
- Frauen mit vorbestehender Hypertriglyzeridämie müssen während einer Estrogen- oder Estrogen-Gestagen-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 (über Säulentrennung/ Radioimmunassay) oder T3-Spiegels (Radioimmunassay) 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, Alpha-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.
- Patientinnen mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Cyclo-Progynova N nicht einnehmen.

Information zu sonstigen Bestandteilen

- Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Effekte anderer Arzneimittel auf Cyclo-Progynova N

Substanzen, die die Clearance von Sexualhormonen erhöhen (verminderte Wirksamkeit durch Enzyminduktion), z. B.:
Der Metabolismus von Estrogenen und Gestagenen kann durch die gleichzeitige Anwendung von Substanzen 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 Gestagenmetabolismus 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 von Estrogenen oder Gestagenen 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 Gestagens oder von beiden erhöhen.

Estrogene können die Wirkungen und Nebenwirkungen von Imipramin verstärken.
Bei gleichzeitiger Gabe von Ciclosporin kann es durch verminderte hepatische Ausscheidung von Ciclosporin zu erhöhten Ciclosporin-, Kreatinin- und Transaminasen-Blutspiegeln kommen.
Estrogene können zu einer Wirkungsverstärkung von kortikoidhaltigen Arzneimitteln führen.
Bei gleichzeitiger Substitution mit einem Schilddrüsenhormon kann der Levothyroxin-Bedarf steigen.
Durch Veränderung der Darmflora infolge gleichzeitiger Einnahme von Aktivkohle und/ oder Antibiotika, z. B. Ampicillin oder Tetracycline, sind erniedrigte Wirkstoffspiegel beobachtet worden, so dass die Wirkung von Cyclo-Progynova N abgeschwächt sein kann. Dabei wurde über erhöhte Raten von Zwischenblutungen berichtet.
Die Notwendigkeit bzw. Dosierung einer Behandlung mit oralen Antidiabetika oder mit Insulin kann sich infolge des Estrogeneffektes auf die Glucosetoleranz (wird vermindert) und des Ansprechens auf Insulin ändern.

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 Anwendung von Sexualhormonen kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen, einschließlich der biochemischen Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion sowie die Plasmaspiegel von (Träger-)Proteinen, z. B. des kortikosteroidbindenden Globulins und der Lipid-/Lipoprotein-Fraktionen, der Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels und die Parameter der Blutgerinnung und der Fibrinolyse. Die Änderungen bleiben in der Regel im Referenzbereich (für weitere Informationen siehe Abschnitt 4.4. „Sonstige Erkrankungszustände").

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Cyclo-Progynova N ist in der Schwangerschaft nicht indiziert. Wenn es während der Behandlung mit Cyclo-Progynova N zur Schwangerschaft kommt, muss die Behandlung sofort abgebrochen werden.

Die klinischen Daten aus einer begrenzten Zahl exponierter Schwangerschaften zeigen keine unerwünschten Wirkungen von Levonorgestrel auf den Fetus.

Die meisten zurzeit vorliegenden epidemiologischen Studien, die hinsichtlich einer unbeabsichtigten Exposition des Fetus mit Kombinationen von Estrogenen und Gestagenen relevant sind, zeigen keine teratogenen oder fetotoxischen Wirkungen.

Stillzeit

Cyclo-Progynova N ist in der Stillzeit nicht 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 Cyclo-Progynova N wurden keine Effekte auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)

In klinischen Studien mit 588 Frauen und Anwendungsbeobachtungen mit 10.115 Frauen sind die Nebenwirkungen berichtet worden, bei denen ein Zusammenhang mit der Anwendung von Cyclo-Progynova N vermutet wird:

Siehe Tabelle 1

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).

Tabelle 1

Systemorganklasse	**Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen**		
	Häufig	**Gelegentlich**	**Selten**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Infektionen der Atmungsorgane/ Bronchitis	
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen/ Allergie	
Psychiatrische Erkrankungen		Stimmungsschwankungen einschließlich Ängstlichkeit und depressiven Verstimmungen	Libidoveränderungen
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen/ Migräne	Gedächtnisstörung*, Benommenheit/Schwindel	Schlafstörungen
Augenerkrankungen		Sehstörungen	
Herz- und Gefäßerkrankungen	Hypertonie	Tachykardie/Palpitationen, Varikose, Hämorrhoiden, Herz-Kreislauf-Störungen	Thrombose#, superfiziale Thrombophlebitis, Hypotonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit/Erbrechen, Blähungen, Bauchschmerzen, Obstipation*, dyspeptische Beschwerden	
Leber- und Gallenerkrankungen		Cholangitis, Cholezystitis, Leberfunktionsstörungen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Akne/Seborrhö, Pruritus/Jucken	Haarausfall
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustneoplasie (benigne Mastopathie), Brustspannen/ Brustschmerzen	Zwischenblutungen/Blutungsstörungen, Mastitis*, Vaginitis*, Zervixhyperplasie*/-dysplasie*, Endometriumhypertrophie, Endometriumhyperplasie*, vulvovaginale Beschwerden, Brustkrebs	
Allgemeine Erkrankungen		Hitzewallungen, Asthenie, Ödeme/„schwere Beine", Schmerzen im Beckenbereich	
Untersuchungen		Erhöhung der Blutzuckerwerte, Anämie, Veränderung des Körpergewichts, Bilirubinämie	

* Das einzige gemeldete unerwünschte Ereignis, bei dem ein kausaler Zusammenhang mit dem Arzneimittel vermutet wird, fällt aufgrund des kleinen Stichprobenumfangs der klinischen Studien (n = 588) mindestens in die Kategorie „Gelegentlich".

Venöse Thromboembolie, d. h. Thrombose der tiefen Bein- bzw. Beckenvenen sowie Lungenembolie, tritt bei Anwenderinnen einer Hormonsubstitutionstherapie häufiger auf als bei Nichtanwenderinnen. Weiter führende Informationen im Abschnitt 4.3 und 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.

Siehe Tabellen 2 – 4

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 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:

Siehe Tabelle 5 auf Seite 6

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).

Tabelle 2 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 Nicht-anwenderinnen 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/m²)

Hinweis: Da sich die Hintergrundinzidenz von Brustkrebs von EU-Land zu EU-Land unterscheidet, ändert sich auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.

Tabelle 3 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 Nicht-anwenderinnen 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/m²)

Hinweis: Da die Hintergrundinzidenz von Brustkrebs je nach EU-Land variiert, ändert sich auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.

Tabelle 4 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 unbehandelten Frauen.

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).

Siehe Tabelle 6 auf Seite 6

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

- Erkrankung 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 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

Eine Überdosierung kann bei einigen Frauen zu Übelkeit und Erbrechen und zu Entzugsblutungen führen. Es gibt keine spezifischen Gegenmittel und die Behandlung sollte symptomatisch sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Estrogene, Sequenzpräparate, Levonorgestrel und Estrogen, ATC-Code: G03FB09

Der Wirkstoff, synthetisches 17β-Estradiolvalerat, wird im Körper zu 17ß-Estradiol gespalten, das chemisch und biologisch mit dem körpereigenen humanen Estradiol identisch ist. Er substituiert den Verlust der Estrogenproduktion bei menopausalen Frauen und mindert die damit verbundenen Beschwerden.
Da Estrogene das Endometriumwachstum fördern, erhöht die ungehinderte 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 durch den Estrogenmangel verursachten Symptome und Beeinflussung der Blutungen:
Eine Linderung der Wechseljahresbeschwerden wurde in den ersten Wochen der Behandlung erreicht.

Entzugsblutungen traten in 84,4 % der Zyklen des ersten Behandlungsjahres auf. Die mittlere Blutungsdauer betrug 5,0 Tage.
Durchbruchblutungen und/oder Schmierblutungen traten bei 12,9 % der Frauen während der ersten drei Behandlungsmonate und bei 7,9 % der Frauen während des zehnten bis zwölften Behandlungsmonates auf.
6,4 % der Zyklen während des ersten Behandlungsjahres verliefen amenorrhoisch (keine Blutung oder Spotting).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Estradiolvalerat

Resorption
Oral verabreichtes Estradiolvalerat wird vollständig im Gastrointestinaltrakt resorbiert.

Verteilung
Nach oraler Gabe von Estradiolvalerat wird das Maximum des Estradiolspiegels nach zwei bis vier Stunden erreicht. Unter einer oralen Dosis von 2 mg Estradiol liegt der maximale Estradiolspiegel über 100 pg/ml. Die mittlere Plasmahalbwertszeit beträgt ungefähr 1 Stunde. Estradiol wird teilweise an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation
Oral verabreichtes Estradiol wird durch den First-Pass-Effekt in der Leber zu über 90 % metabolisiert, überwiegend zu Estron, Estronsulfat und Estriol sowie zu freien und methylierten Katecholestrogenen. Der Abbau erfolgt hauptsächlich in der Leber, außerdem auch in anderen Geweben.

Elimination
Die Ausscheidung von Estradiol und seinen Metaboliten (Estron und Estriol) erfolgt über den Harn innerhalb von 48 Stunden als Schwefelsäure- und Glucuronsäurekonjugate zusammen mit einem kleinen Anteil an unverändertem Estradiol. Ein Teil wird über den Stuhl eliminiert.

Levonorgestrel

Resorption
Oral verabreichtes Levonorgestrel wird schnell und vollständig im Gastrointestinaltrakt resorbiert.

Verteilung
Nach oraler Gabe sind maximale Serumspiegel 1 bis 2 Stunden nach der Einnahme erreicht. Die Halbwertszeit in der Verteilungsphase wurde mit 2 Stunden bestimmt, die Eliminationshalbwertszeit mit 10 bis 24 Stunden.
Levonorgestrel wird zu 93 bis 95 % im Plasma an Albumin sowie spezifischer an SHBG gebunden.

Biotransformation
Ein First-pass-Effekt wurde nicht gefunden.

Elimination
Die Plasma-Clearance beträgt 106 ml/h/kg. Levonorgestrel wird in Form reduzierter und/oder hydroxylierter Metaboliten vorwiegend mit Glucuron- bzw. Schwefelsäure konjugiert ausgeschieden. Die Exkretion erfolgt etwa je zur Hälfte über den Harn und den Stuhl. Geringe Mengen Levonorgestrel treten in die Muttermilch über.

Bioverfügbarkeit
Eine im Jahr 1994 durchgeführte Bioäquivalenzstudie mit 4 mg Estradiolvalerat (entsprechend 2 gelben Tabletten der 1. Phase Cyclo-Progynova N) an 32 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat:

Estradiol

Siehe Tabelle 7 und Abbildung 1 auf Seite 7

Eine im Jahr 1995 durchgeführte Bioäquivalenzstudie mit 4 mg Estradiolvalerat und 0,30 mg Levonorgestrel (entsprechend 2 braunen Tabletten der 2. Phase Cyclo-Progynova N) an 16 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat:

Siehe Tabelle 8 auf Seite 7

Levonorgestrel

Siehe Abbildung 2 auf Seite 7

Tabelle 5 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			

Tabelle 6 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.			

Tabelle 7

	Testpräparat	Referenzpräparat
maximale Plasmakonzentration (C_{max}[pg/ml])	39,78 ± 17,72	42,89 ± 20,99
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}[h])	8,17 ± 4,47	9,98 ± 5,94
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve ($AUC_{0 \rightarrow 48}$ [h × pg/ml])	1.006,65 ± 479,40	1.015,21 ± 555,18

Angabe der Werte als Mittelwerte und Streubreite

Abbildung 1 Mittlere Plasmaspiegelverläufe von Estradiol im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:

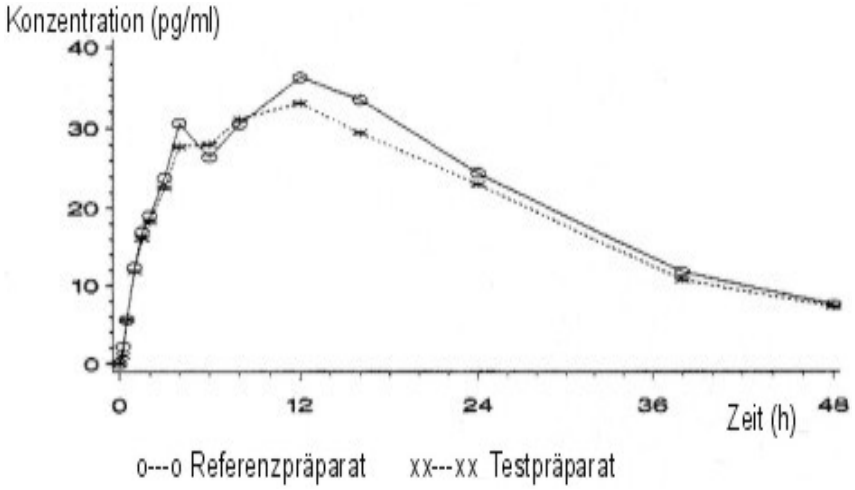
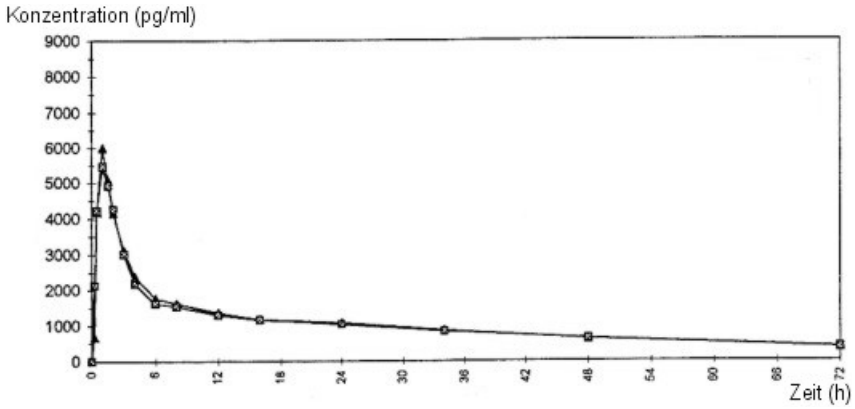


Tabelle 8

	Levonorgestrel		Estradiol	
	Testpräparat	*Referenzpräparat*	*Testpräparat*	*Referenzpräparat*
maximale Plasmakonzentration (C_{max}[pg/ml])	6.158,9 ± 1.651,6	5.773,3 ± 1.722,0	52,36 ± 9,55	48,83 ± 6,22
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}[h])	1,03 ± 0,13	1,31 ± 0,36	11,87 ± 5,58	10,60 ± 3,74
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve ($AUC_{0\rightarrow\infty}$ [h × pg/ml])	91.352,82 ± 32.683,30	91.179,59 ± 34.447,74	1.875,36 ± 576,69	1.782,53 ± 672,24

Angabe der Werte als Mittelwerte und Streubreite

Abbildung 2 Mittlere Plasmaspiegelverläufe von Levonorgestrel im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:



– ▲- Testpräparat
– □- Referenzpräparat

Estradiol

Siehe Abbildung 3 auf Seite 8

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Wegen der ausgeprägten Unterschiede zwischen den Versuchstierarten untereinander sowie im Verhältnis zum Menschen besitzen tierexperimentelle Untersuchungsergebnisse mit Estrogenen nur einen beschränkten prädiktiven Wert für die Anwendung beim Menschen.

Bei Versuchstieren zeigte Estradiol oder Estradiolvalerat bereits in relativ geringer Dosierung einen embryoletalen Effekt; Missbildungen des Urogenitaltrakts und Feminisierung männlicher Feten wurden beobachtet.

Levonorgestrel zeigte im Tierexperiment einen embryoletalen Effekt und, in hohen Dosen, eine virilisierende Wirkung auf weibliche Feten. Reproduktionstoxikologische Studien an Ratten, Mäusen und Kaninchen erbrachten keinen Hinweis auf eine teratogene Wirkung.

Präklinische Daten für Estradiolvalerat und Levonorgestrel aus konventionellen Studien zur chronischen Toxizität, Genotoxizität und zum karzinogenen Potenzial zeigten keine speziellen Risiken für den Menschen außer denen, die bereits in anderen Abschnitten der Fachinformation beschrieben sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Gelbe überzogene Tablette

Tablettenkern
Mikrokristalline Cellulose, vorverkleisterte Maisstärke, Povidon K25, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph. Eur.).

Tablettenüberzug
Sucrose, Glucose-Sirup (Ph. Eur.), Calciumcarbonat, Povidon K25, Macrogol 35.000, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172), Carnaubawachs.

Braune überzogene Tablette

Tablettenkern
Mikrokristalline Cellulose, vorverkleisterte Maisstärke, Povidon K25, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph. Eur.).

Tablettenüberzug
Sucrose, Glucose-Sirup (Ph. Eur.), Calciumcarbonat, Povidon K25, Macrogol 35.000, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172), Eisenoxide und -hydroxide (E 172), Carnaubawachs.

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 (PVC/Aluminiumfolie) mit 21 überzogenen Tabletten (9 gelbe und 12 braune) in Faltschachtel.

Packung mit einer Blisterpackung (1 × 21 überzogene Tabletten)
Packung mit drei Blisterpackungen (3 × 21 überzogene Tabletten)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

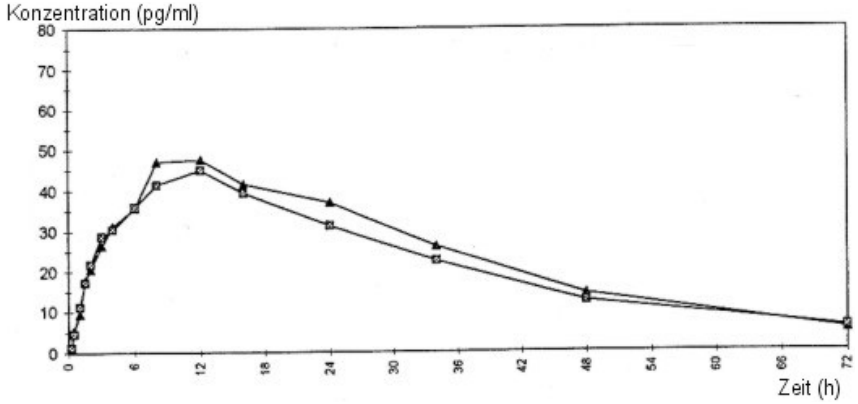
7. INHABER DER ZULASSUNG

Advanz Pharma Limited
Unit 17, Northwood House
Northwood Crescent
Dublin 9, D09 V504
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

41051.00.00

Abbildung 3 Mittlere Plasmaspiegelverläufe von Estradiol im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:



– ▲- Testpräparat
– ☐- Referenzpräparat

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Mai 2005
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 05. August 2013

10. STAND DER INFORMATION

10.2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt