ADVANZ PHARMA

Progynova® 21 mite

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Progynova®21 mite
1 mg, überzogene Tablette

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Estradiolvalerat

1 überzogene Tablette enthält: Estradiolvalerat 1 mg (entspricht 0,76 mg Estradiol)

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 45 mg Lactose und 33,54 mg Sucrose (siehe Abschnitt 4.4.).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Überzogene Tablette

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hormonsubstitutionstherapie (HRT) 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

Dosierung

Täglich 1 Tablette Progynova 21 mite (entsprechend 1 mg Estradiolvalerat bzw. 0,76 mg Estradiol).

Nach jeweils 3 Wochen soll eine Pause von mindestens einer Woche eingelegt werden. Die Kalenderpackung „Progynova 21 mite“ mit 21 überzogenen Tabletten erleichtert es der Patientin, dieses Therapieschema zu befolgen. Sie sichert die regelmäßige Einnahme und schützt vor eigenmächtiger Überdosierung.

Die Behandlung von hysterektomierten oder postmenopausalen Frauen kann an jedem beliebigen Tag begonnen werden.

Bei nicht hysterektomierten Patientinnen muss die Behandlung mit Progynova 21 mite für mindestens 12 bis 14 Tage pro 28-Tage-Zyklus mit einem Gestagen kombiniert werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Bei hysterektomierten Frauen wird der Zusatz eines Gestagens nicht empfohlen, außer in Fällen, in denen eine Endometriose diagnostiziert wurde.

Art der Anwendung

Es wird empfohlen, Progynova 21 mite möglichst immer zur gleichen Tageszeit unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen.

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).

Die Dauer der Anwendung bestimmt der Arzt.

Vergessene Tabletteneinnahme

Wurde die Einnahme einer Tablette vergessen, so wird diese nicht zusätzlich zur nächsten eingenommen. Durch das Auslassen einer Tablette erhöht sich die Möglichkeit von Abbruchblutungen oder Schmierblutungen.

Zusätzliche Informationen für spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Progynova 21 mite ist nicht für die Verwendung bei Kindern und Jugendlichen indiziert.

Ältere Patienten

Es liegen keine Daten vor, die auf eine Notwendigkeit der Dosisanpassung bei älteren Patienten hindeuten.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Progynova 21 mite wurde nicht speziell bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion untersucht. Progynova 21 mite ist kontraindiziert bei Frauen mit schweren Lebererkrankungen (siehe 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 eingeschränkter Nierenfunktion

Progynova 21 mite wurde nicht speziell bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion untersucht.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff 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 Erkrankungen (vor allem Angina pectoris, Myokardinfarkt)
- akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die relevanten Leberenzym-Werte nicht normalisiert haben
- Porphyrie
- vorausgegangene oder bestehende Lebertumoren (gut- oder bösartig)
- schwere Hypertriglyceridämie

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 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 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.

Engmaschige medizinische Überwachung (inklusive regelmäßige Messungen der Prolaktin-Spiegel) ist notwendig, wenn die Patientin an einem Prolaktinom leidet.

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 Progynova 21 mite auftritt bzw. sich verschlechtert:

- Leiomyom (Uterusmyom) oder Endometriose
- Risikofaktoren für Thromboembolien (siehe unten)
- Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumore, z. B. Auftreten von Mammakarzinom bei Verwandten 1. Grades
- Hypertonie
- Lebererkrankungen
- 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
- Dubin-Johnson- und Rotor-Syndrom
- Sichelzellenanämie
- Idiopathischer Schwangerschaftsikterus und schwerer Schwangerschaftspruritus in der Anamnese
- Adipositas permagna
- Chorea minor

Gründe für einen sofortigen Therapieabbruch

Die Therapie ist bei Vorliegen einer Kontraindikation sowie in den folgenden Situationen sofort abzubrechen:
- Ikterus oder Verschlechterung der Leberfunktion
- signifikante Erhöhung des Blutdrucks
- Einsetzen migräneartiger Kopfschmerzen
- akute Sehstörungen oder sonstige Ausfälle
- 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 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.

Für Dosierungen von mehr als 2 mg oralem Estradiol bzw. mehr als 0,625 mg equinen konjugierten Estrogenen und für Estrogen-Pflaster mit einer Wirkstoff-Freisetzung von mehr als 50 µg/Tag ist nicht gezeigt worden, dass die endometriale Sicherheit durch Zugabe eines Gestagens gewährleistet ist.
Durchbruch- und Schmierblutungen können während der ersten Monate der Behandlung auftreten. Wenn solche Blutungen einige Zeit später im Verlauf der Therapie auftreten oder nach Therapieende anhalten, muss die Ursache ermittelt und u. U. eine Biopsie des Endometriums durchgeführt werden, um eine maligne Erkrankung des Endometriums auszuschließen.

Ungehinderte Estrogenstimulation kann zu einer prämalignen oder malignen Transformation residualer Endometrioseherde führen. Daher sollte in Betracht gezogen werden, in den Fällen ein Gestagen zusätzlich zur Estrogensubstitutionstherapie zu geben, in denen auf Grund einer Endometriose eine Hysterektomie vorgenommen wurde und bei denen eine residuale Endometriose vorliegt.

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 Estrogenen und Gestagenen 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 Estrogenen und Gestagenen 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 Estrogenen und Gestagenen 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 5-fache 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 der Plasmaspiegel des zirkulierenden Wirkstoffs von Progynova 21 mite erhöht ist.

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 oder durch Radioimmunoassay) 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 zusätzlich auch 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.

Die Therapie mit Progynova 21 mite ist nicht empfängnisverhütend und schützt nicht vor HIV.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose-Monohydrat und Sucrose. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose- oder Fructose-Intoleranz, Lactase-Mangel, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Progynova 21 mite nicht einnehmen.

Kinder und Jugendliche

Progynova 21 mite ist nicht für die Verwendung bei Kindern und Jugendlichen indiziert.

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 Progynova 21

Substanzen, die die Clearance von Sexualhormonen erhöhen (verminderte Wirksamkeit durch Enzyminduktion), z. B.:
Der Metabolismus von Estrogenen 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 dieses Hormons 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 erhöhen oder senken. Der Nettoeffekt dieser Veränderungen kann in einigen Fällen klinisch relevant sein.

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

Durch Veränderungen an der Darmflora infolge gleichzeitiger Einnahme von Aktivkohle und/oder Antibiotika, z. B. Ampicillin oder Tetrazyklin, sind erniedrigte Wirkstoffspiegel beobachtet worden, so dass die Wirkung von Progynova 21 mite abgeschwächt sein kann. Dabei wurde über erhöhte Raten von Zwischenblutungen berichtet.

Andere Substanzen wie z. B. Paracetamol, das in starkem Maße während der Darmpassage konjugiert wird, können in Konkurrenz zur Konjugation der Estrogene treten und damit eine erhöhte Verfügbarkeit von Estradiol bewirken.

Die Notwendigkeit bzw. Dosierung einer Behandlung mit oralen Antidiabetika oder mit Insulin kann sich infolge des Estrogeneffektes auf die Glucosetoleranz 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 5-fache 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

Progynova 21 mite ist in der Schwangerschaft nicht indiziert. Wenn es während der Behandlung mit Progynova 21 mite zur Schwangerschaft kommt, muss die Behandlung sofort abgebrochen werden.
Die zurzeit vorliegenden epidemiologischen Studien, die hinsichtlich einer unbeabsichtigten Estrogenexposition des Fetus relevant sind, zeigen keine teratogenen oder fetotoxischen Wirkungen.

Stillzeit

Progynova 21 mite 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 Progynova 21 mite 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, < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)

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

Die nachfolgende Tabelle listet Nebenwirkungen geordnet nach den MedDRA-Systemorganklassen auf, über die Anwenderinnen einer Hormonsubstitutionstherapie berichteten (Post-Marketing-Überwachung).

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 2-fach 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
Siehe Tabellen 2, 3 und 4 auf Seite 5

Tabelle 1:

Systemorganklasse	**Häufig ≥ 1/100, < 1/10**	**Gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100**	**Selten ≥ 1/10.000, < 1/1.000**
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Veränderungen des Körpergewichts (Zu- oder Abnahme)		
Psychiatrische Erkrankungen		depressive Stimmung	Angstzustände, Veränderungen der Libido
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel	Migräne
Augenerkrankungen		Sehstörungen	Unverträglichkeit von Kontaktlinsen
Herzerkrankungen		Palpitationen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, abdominale Schmerzen	Dyspepsie, Appetitzunahme	Blähungen, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag, Pruritus	Chloasma, Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura, Urtikaria	Hirsutismus, Akne, Haarausfall
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Muskelkrämpfe
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Blutungen aus Uterus oder Vagina, Veränderungen der Menstruationsblutungsmuster, verstärkte oder abgeschwächte Entzugsblutungen, Zwischenblutungen in Form von Schmierblutungen oder auch von Durchbruchblutungen (Diese Blutungsunregelmäßigkeiten treten in der Regel bei andauernder Therapie nicht mehr auf.)	Brustspannen, Brustschmerzen	Dysmenorrhoe, Vaginalsekretion, ähnliche Beschwerden wie bei einem Prämenstruellen Syndrom, Vergrößerung der Brüste
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ödeme	Müdigkeit

Tabelle 2: 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-Studie 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)

* 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.

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 1,3–3-fache 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).

Schlaganfall

Die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie oder einer kombinierten Estrogen-Gestagen-Therapie ist verbunden mit einem bis zu 1,5-fach 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

Lebertumor

In seltenen Fällen sind nach Anwendung von Steroidhormonen, wie sie auch Progynova 21 mite enthält, 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.

Über folgende zusätzliche unerwünschte Wirkungen wurde im Zusammenhang mit einer Estrogen-Monotherapie berichtet:
Veränderung der Glucosetoleranz, Stimmungsschwankungen, Hypertonie, Verschlimmerung oder Entzündung von Krampfadern, Völlegefühl, Diarrhoe, Leberfunktionsstörungen, vaginale Candidiasis, zervikale Hypersekretion, Portioerosion, Wachstum von Leiomyomen des Uterus, Sekretion der Brustdrüsen, Nasenbluten.

Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogen zugeführte Estrogene Symptome eines Angioödems auslösen oder verschlimmern (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 5: WHI-Studie - 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 pro 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 5 Jahren
		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: WHI-Studie - zusätzliches Risiko für ischämischen Schlaganfall* nach 5-jähriger HRT

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placeboarm über 5 Jahre	Relatives Risiko (95 % KI)	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen über 5 Jahre
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:
- Erkrankung der Gallenblase;
- wahrscheinliche Demenz bei Frauen im Alter von über 65 Jahren (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

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: Natürliche und halbsynthetische Estrogene, rein, ATC-Code: G03CA03
Der Wirkstoff, synthetisches 17β-Estradiolvalerat wird im Körper zu 17β-Estradiol gespalten, das chemisch und biologisch mit dem körpereigenen humanen Estradiol identisch ist. Es substituiert den Verlust der Estrogenproduktion bei menopausalen Frauen und mindert die damit verbundenen Beschwerden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Estradiolvalerat

Resorption

Estradiol wird nach oraler Gabe vollständig resorbiert. Eine Aufspaltung des Estradiolvalerats zu Estradiol und Valeriansäure findet während der Resorption statt. Estradiol unterliegt im Verlauf der ersten Leberpassage einer ausgeprägten Verstoffwechselung, z. B. zu Estron, Estriol und Estronsulfat. Die Bioverfügbarkeit von Estradiol nach oraler Verabreichung von Estradiolvalerat beträgt nur etwa 3 %.

Nahrungsaufnahme beeinflusst nicht die Bioverfügbarkeit von Estradiol.

Verteilung

Maximale Serumkonzentrationen von etwa 15 pg/ml werden circa 4–9 Stunden nach einer einmaligen Gabe von 1 mg Estradiolvalerat erreicht. Innerhalb eines Verabreichungsintervalls von 24 Stunden sinken die Serumspiegel von Estradiol auf Konzentrationen von ca. 8 pg/ml.

Estradiol bindet unspezifisch an Serumalbumin und spezifisch an SHBG. Nur circa 1–1,5 % des zirkulierenden Estradiols liegen als freies Steroid vor, 30–40 % sind an SHBG gebunden.
Das Verteilungsvolumen von Estradiol nach einmaliger intravenöser Verabreichung liegt bei ungefähr 1 l/kg.

Biotransformation

Die Biotransformation des exogen verabreichten Estradiolvalerats erfolgt nach der Esterspaltung wie beim endogenen Estradiol: Estradiol wird hauptsächlich in der Leber verstoffwechselt, aber auch extrahepatisch, z. B. im Darm, in den Nieren, in der Skelettmuskulatur und in den Zielorganen. Dabei werden Estron, Estriol, Katecholestrogene sowie die Sulfat- und Glukuronidkonjugate dieser Verbindungen gebildet. Diese Metaboliten besitzen alle eine deutlich geringere oder überhaupt keine estrogene Aktivität.

Elimination

Die totale Serum-Clearance von Estradiol nach einmaliger intravenöser Gabe zeigt eine breite Schwankung in dem Bereich von 10–30 ml/min/kg. Estradiol und seine Metaboliten werden mit der Galle ausgeschieden und unterliegen dem so genannten enterohepatischen Kreislauf. Letztlich werden Estradiol und seine Metaboliten hauptsächlich als Sulfate und Glukuronide mit dem Urin ausgeschieden.

Steady-State-Bedingungen

Nach wiederholter Anwendung von Progynova 21 mite steigt die Estradiol-Konzentration im Serum etwa um das Zweifache. Das Maximum (C_{max}) liegt bei 30 pg/ml und das Minimum bei 15 pg/ml.
Die weniger stark estrogen wirksamen Metaboliten erreichen höhere Serumkonzentrationen: Estrone eine 8-fach höhere Konzentration, Estrogensulfate eine 150-fach höhere Konzentration. Nach Beendigung der Behandlung werden nach 2 bis 3 Tagen die Ausgangswerte an Estradiol und Estron erreicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kern:

Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Povidon K25
Talkum
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) (pflanzl.)

Überzug:

Sucrose (Saccharose)
Povidon K90
Macrogol 6000
Calciumcarbonat (E 170)
Talkum
Glycerol 85 % (E 422)
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172)
Montanglycolwachs

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des auf der Packung angegebenen Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 21 überzogenen Tabletten in 1 Kalenderpackung.
Packung mit 3 × 21 überzogenen Tabletten in je 1 Kalenderpackung.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine speziellen Hinweise.

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)

6930615.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung 28. April 2005

10. STAND DER INFORMATION

10.2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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