FACHINFORMATION
(Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS
Juliette® • 2 mg Cyproteronacetat / 0,035 mg Ethinylestradiol • überzogene Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG
Jede überzogene Tablette enthält 2 mg Cyproteronacetat und 0,035 mg Ethinylestradiol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede überzogene Tablette enthält 31,115 mg Lactose-Monohydrat und 19,371 mg Sucrose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM
Überzogene Tablette
Die Tabletten sind rund, beigefarben und ohne weitere Markierungen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete
Behandlung mäßig schwerer bis schwerer Akne aufgrund von Androgenempfindlichkeit (mit oder ohne Seborrhö) und/oder Hirsutismus bei Frauen im gebärfähigen Alter.

Juliette sollte erst nach dem Versagen einer topischen Therapie oder systemischer Antibiotikabehandlungen zur Aknetherapie angewendet werden.

Da es sich bei Juliette gleichzeitig um ein hormonales Kontrazeptivum handelt, darf es nicht in Kombination mit anderen hormonalen Kontrazeptiva angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung
Juliette unterdrückt die Ovulation und ist damit kontrazeptiv wirksam. Patientinnen, die Juliette anwenden, sollten deshalb nicht zusätzlich ein hormonelles Empfängnisverhütungsmittel anwenden, da dies zu einer Überdosierung mit Hormonen führt und für einen effektiven Konzeptionsschutz nicht erforderlich ist.

Dosierung
Erster Behandlungszyklus: Eine Tablette täglich über 21 Tage, wenn keine vorangegangene Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva (im letzten Monat) erfolgte, beginnend am ersten Tag des Menstruationszyklus (der erste Tag der Menstruation zählt als Tag 1). Wenn die Einnahme zwischen Tag 2 und 5 begonnen wird, wird während der ersten 7 Tage des Einnahmezyklus eine zusätzliche Schutzmaßnahme (Barrieremethode) zur Empfängnisverhütung empfohlen.

Nachfolgende Zyklen: Jeder weitere Einnahmezyklus wird nach einem therapiefreien Intervall von 7 Tagen begonnen, das dem vorherigen Einnahmezyklus folgt und in dem es üblicherweise zu einer Abbruchblutung kommt, die häufig am 2.-3.Tag nach Einnahme der letzten Tablette beginnt und noch andauern kann, wenn mit der Einnahme aus der nächsten Packung begonnen wird.

Wenn auch die kontrazeptive Wirkung von Juliette zum Einsatz kommen soll, müssen die oben angeführten Anweisungen unbedingt eingehalten werden. Tritt während der tablettenfreien Tage

keine Blutung ein, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft vor Anbruch der nächsten Packung ausgeschlossen werden.

Beim Wechsel von einem oralen Kontrazeptivum sollten die nachfolgenden Anweisungen eingehalten werden, wenn die empfängnisverhütende Wirkung von Juliette gewährleistet sein soll:

Wechsel von einem kombinierten oralen Kontrazeptivum mit Tabletten für 21 Einnahmetage:
Die erste Tablette Juliette sollte am ersten Tag unmittelbar nach Ende des Einnahmezyklus des vorhergehenden oralen Kontrazeptivums eingenommen werden. Zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen sind nicht erforderlich.

Wechsel von einem kombinierten oralen Kontrazeptivum zur täglichen Einnahme (Tabletten für 28 Einnahmetage):
Die Einnahme von Juliette sollte nach Einnahme der letzten hormonhaltigen Tablette aus der Packung des oralen Kontrazeptivums zur täglichen Einnahme begonnen werden. Die erste Tablette Juliette wird am nächsten Tag eingenommen. Zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen sind dann nicht erforderlich.

Wechsel von einem anderen kombinierten Kontrazeptivum (Vaginalring oder transdermales Pflaster).
Wenn zuvor ein Ring oder ein Pflaster angewendet wurde, soll bevorzugt an dem Tag, an dem der letzte Ring/das letzte Pflaster einer Zykluspackung entfernt wurde, mit der Einnahme von Juliette begonnen werden, spätestens jedoch an dem Tag, an dem eine erneute Anwendung des zuvor verwendeten Kontrazeptivums notwendig wäre.

Wechsel von einem Gestagenmonopräparat („Minipille“, Injektion, Implantat) oder von einem Intrauterinsystem (IUS):
Bei vorheriger Einnahme der Minipille kann an jedem beliebigen Tag mit der Einnahme von Juliette begonnen werden (die Umstellung von einem Implantat oder Intrauterinsystem muss am Tag der Entfernung erfolgen, die von einem Injektionspräparat zu dem Zeitpunkt, an dem die nächste Injektion fällig wäre). Jedoch ist in allen Fällen während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme eine zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahme (Barrieremethode) erforderlich. Die restlichen Tabletten des ausschließlich Gestagen enthaltenden oralen Kontrazeptivums sollten verworfen werden.

Anwendung nach Entbindung oder Abort:
Stillende Frauen: siehe Abschnitt 4.6
Nach einer Schwangerschaft oder einem Abort im zweiten Trimenon kann mit der Einnahme von Juliette 21-28 Tage nach der Geburt oder dem Abort begonnen werden, vorausgesetzt, die Patientin ist vollständig genesen und es sind keine Wochenbett-Komplikationen aufgetreten. Bei einem späteren Einnahmebeginn sind während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen (Barrieremethode) erforderlich. Wenn jedoch bereits ungeschützter Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss vor Beginn der Einnahme eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder die erste Menstruationsblutung abgewartet werden. Da die erste Ovulation nach der Entbindung vor der ersten Blutung eintreten kann, sollte in der Zeit zwischen der Geburt und dem ersten Tabletten-Zyklus ein anderer Konzeptionsschutz angewendet werden. Stillen ist während der Einnahme von Juliette kontraindiziert.
Nach einem Abort im ersten Trimester kann mit der Anwendung von Juliette sofort begonnen werden; in diesem Fall sind keine zusätzlichen kontrazeptiven Maßnahmen erforderlich.

Besondere Umstände, die eine zusätzliche Kontrazeption erfordern

Anwendungsfehler:
Die Einnahme einer vergessenen Tablette sollte sobald wie möglich nachgeholt werden und die nächsten Tabletten sind dann wieder zur gewohnten Zeit einzunehmen. Wird die vergessene

Einnahme **innerhalb von 12 Stunden** nach dem korrekten Einnahmezeitpunkt nachgeholt, bleibt der Konzeptionsschutz bestehen. Bei längeren Verzögerungen der Einnahme wird ein zusätzlicher Konzeptionsschutz benötigt. Wenn der Einnahmezeitpunkt **um mehr als 12 Stunden** überschritten wird, ist der Konzeptionsschutz nicht mehr zuverlässig. Bei vergessener Tabletteneinnahme sind grundsätzlich 2 Punkte zu berücksichtigen:

1. Die Tabletteneinnahme darf nie länger als 7 Tage unterbrochen werden.
2. Um einen ausreichenden Konzeptionsschutz aufzubauen, d.h. eine Suppression des Hypothalamus-Hypophysen-Ovarialsystems zu erreichen, ist eine Tabletteneinnahme über 7 Tage erforderlich.

Entsprechend können für die tägliche Praxis folgende Empfehlungen gegeben werden:

Woche 1
Die Einnahme der vergessenen Tablette soll so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten zur gleichen Zeit einzunehmen sind. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. In den nächsten 7 Tagen soll jedoch zusätzlich eine Barrieremethode, zum Beispiel ein Kondom, angewendet werden. Wenn in den vergangenen 7 Tagen Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Das Risiko einer Schwangerschaft ist umso höher, je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher dies zeitlich am regulären einnahmefreien Intervall liegt.

Woche 2
Die Einnahme der vergessenen Tablette soll so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten zur gleichen Zeit einzunehmen sind. Die weitere Einnahme der Tabletten erfolgt dann zur üblichen Zeit. Vorausgesetzt, dass die Einnahme der Tabletten an den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Tablette korrekt erfolgt ist, besteht keine Notwendigkeit, zusätzliche Schutzmaßnahmen anzuwenden. War dies nicht der Fall oder wurde mehr als 1 Tablette vergessen, soll die Anwendung zusätzlicher Schutzmaßnahmen (Barrieremethode) über 7 Tage empfohlen werden.

Woche 3
Aufgrund des bevorstehenden 7-tägigen einnahmefreien Intervalls kann ein voller Konzeptionsschutz nicht mehr gewährleistet werden. Durch eine Anpassung des Einnahmeschemas lässt sich eine Herabsetzung der empfängnisverhütenden Wirkung dennoch verhindern. Bei Einhalten einer der beiden folgenden Vorgehensweisen besteht daher keine Notwendigkeit zusätzlicher kontrazeptiver Maßnahmen, vorausgesetzt, die Tabletteneinnahme an den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Tablette erfolgte korrekt. Wenn dies nicht der Fall ist, sollte die Frau wie unter Punkt 1 beschrieben vorgehen und außerdem in den nächsten 7 Tagen zusätzliche Schutzmaßnahmen anwenden.

1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell wie möglich nachholen, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die Einnahme der restlichen Tabletten erfolgt dann wieder zur üblichen Zeit. Mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung wird direkt nach Aufbrauchen der aktuellen Blisterpackung begonnen, d.h. zwischen den beiden Packungen soll kein einnahmefreies Intervall liegen. Es ist unwahrscheinlich, dass es bei der Anwenderin vor Aufbrauchen der zweiten Packung zu einer Abbruchblutung kommt, allerdings können noch während der Einnahme Schmier- oder Durchbruchblutungen auftreten; die aber klinisch nicht bedeutsam sind.
2. Es kann auch ein Abbruch der Einnahme aus der aktuellen Blisterpackung empfohlen werden, an den sich ein einnahmefreies Intervall von bis zu 7 Tagen, die Tage der vergessenen Tabletteneinnahme eingerechnet, anschließen sollte. Danach wird mit der Tabletteneinnahme aus der neuen Blisterpackung begonnen.

Bei vergessener Einnahme und anschließendem Ausbleiben einer Abbruchblutung im nächsten regulären einnahmefreien Intervall, muss vor Anbruch der nächsten Packung die Möglichkeit einer Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Gastrointestinale Beschwerden:
Die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva kann durch Erbrechen oder Diarrhö wegen der Verhinderung einer vollständigen Resorption herabgesetzt sein. Die Einnahme der Tabletten sollte fortgesetzt werden. Während der Dauer der gastrointestinalen Beschwerden, sowie für 7 Tage danach sollten zusätzliche nicht-hormonelle Methoden der Kontrazeption (mit Ausnahme der Kalender- oder Temperaturmethode) angewendet werden. Gehen diese 7 Tage über das Ende einer Packung hinaus, sollte die Einnahme aus der nächsten Packung ohne Unterbrechung beginnen. Bei Erbrechen oder schwerem Durchfall in den ersten 3 bis 4 Stunden nach der Einnahme der Tablette empfiehlt sich die gleiche Vorgehensweise wie im Falle von vergessenen Tabletten anzuwenden, siehe oben. Wenn die betroffene Anwenderin nicht von ihrem normalen Einnahmerhythmus abweichen möchte, muss sie die Ersatztablette(n) aus einer anderen Blisterpackung einnehmen. In diesem Fall ist eine Entzugsblutung nicht vor dem Aufbrauchen der 2. Packung zu erwarten. Tritt bei einer Patientin während des tablettenfreien Intervalls nach dem Aufbrauchen der 2. Packung keine Entzugsblutung ein, muss vor Beginn der Einnahme aus der nächsten Packung die Möglichkeit einer Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Andere Methoden der Kontrazeption sollten in Erwägung gezogen werden, wenn zu erwarten ist, dass die gastrointestinalen Beschwerden länger andauern.

Dauer der Anwendung
Die Behandlungsdauer richtet sich nach der Schwere der Androgenisierungserscheinungen und dem Therapieerfolg. Die Behandlung sollte in der Regel über mehrere Monate fortgesetzt werden. Die Zeit bis zur Linderung der Symptome beträgt mindestens drei Monate. Akne und Seborrhö erfordern in der Regel eine kürzere Behandlung als Hirsutismus. Der behandelnde Arzt sollte regelmäßig überprüfen, ob weiterhin ein Bedarf für die Behandlung besteht.
Bei erneut auftretenden androgenetischen Symptomen kann wieder mit Juliette behandelt werden. Bei einer Wiederaufnahme der Behandlung mit Juliette (nach einer Einnahmepause von mindestens 4 Wochen) sollte das erhöhte Risiko einer venösen Thromboembolie berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Zusätzliche Informationen zu bestimmten Patientengruppen

Kinder und Jugendliche
Juliette darf nur nach der Menarche angewendet werden.

Geriatrische Patientinnen
Nicht zutreffend. Juliette ist nach der Menopause nicht indiziert.

Patientinnen mit Leberfunktionsstörungen
Juliette ist kontraindiziert bei Frauen mit schweren Lebererkrankungen, so lange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben. Siehe auch Abschnitt 4.3.

Patientinnen mit Nierenfunktionsstörungen
Juliette wurde nicht speziell bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion untersucht. Die zur Verfügung stehenden Daten geben keinen Hinweis für eine Anpassung der Behandlung in dieser Patientengruppe.

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Gleichzeitige Anwendung eines anderen hormonalen Kontrazeptivums (siehe Abschnitt 4.1)

Präparate mit Estrogen/Gestagen-Kombinationen dürfen nicht beim Vorliegen einer der unten aufgeführten Zustände angewendet werden. Sollte einer der Zustände zum ersten Mal während der Einnahme auftreten, muss das Arzneimittel sofort abgesetzt werden.

- Bestehende oder vorausgegangene Venenthrombose (VTE) (z. B. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie), größere chirurgische Eingriffe mit längerfristiger Immobilisierung
- Bestehende oder vorausgegangene Arterienthrombose oder vorausgehende Erkrankungen (Schlaganfall (z. B transitorische ischämische Attacke, ischämischer Schlaganfall, hämorrhagischer Schlaganfall), Angina pectoris, Myokardinfarkt)
- Vererbte oder erworbene, für venöse oder arterielle Thromboembolien prädisponierende Zustände, z. B. Störungen der Blutgerinnung (wie Resistenz gegenüber aktiviertem Protein C (APC-Resistenz)), Herzklappenerkrankungen und Vorhofflimmern, bekannte thrombogene Mutationen (wie Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel, Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupus-Antikoagulans))
- Vorhandensein schwerer und/oder mehrerer Risikofaktoren für eine Venen- oder Arterienthrombose (siehe Abschnitt 4.4) wie z.B.
  - Schwerer Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen
  - Schwere oder unkontrollierte Hypertonie oder Hypertonie, einhergehend mit vaskulären Erkrankungen
  - Schwere Dyslipoproteinämie
- Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Anamnese
- Bestehende oder frühere schwere Lebererkrankung, z. B. aktive virale Hepatitis und schwere Zirrhose, solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben
- Bestehende Lebertumore oder Lebertumore in der Anamnese (benigne oder maligne)
- Diagnostisch ungeklärte vaginale Blutungen
- Bestehender Brustkrebs oder Brustkrebs in der Anamnese
- Meningeom oder Meningeom in der Anamnese
- Bekannte oder vermutete Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

Juliette ist kontraindiziert für die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir enthalten, mit Arzneimitteln, die Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir enthalten (siehe Abschnitt 4.5). Relevante klinische Leitlinien zu KOK sollten ebenfalls beachtet werden.

Juliette soll nicht von Männern angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

<u>Ärztliche Untersuchung</u>

Die Untersuchung von Frauen vor Behandlungsbeginn mit oralen Kontrazeptiva (und danach in regelmäßigen Abständen) sollte eine persönliche Anamnese und eine Familienanamnese miteinschließen. Die körperliche Untersuchung sollte sich daran, ebenso wie an den Gegenanzeigen (Abschnitt 4.3) und Warnhinweisen (Abschnitt 4.4) für dieses Arzneimittel orientieren. Solche Untersuchungen sollten regelmäßig wiederholt werden. Regelmäßige ärztliche Untersuchungen sind ebenfalls wichtig, da während der Anwendung von Juliette Gegenanzeigen (z. B. transitorische ischämische Attacke) oder Risikofaktoren (z. B. venöse oder arterielle Thrombosen in der Familienanamnese) auftreten können. Die Häufigkeit und Art dieser Untersuchungen sollte auf den entsprechenden Richtlinien basieren und an die Bedürfnisse der jeweiligen Frau angepasst werden. Sie sollten jedoch eine Blutdruckmessung und – falls es vom Arzt für erforderlich gehalten wird – eine Untersuchung der Brust, des Bauch- und Beckenraumes einschließlich Zervixzytologie miteinschließen.

Vor Beginn der Behandlung ist die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft auszuschließen.

Nicht abgeklärte vaginale Blutungen, bei denen der Verdacht auf eine zugrundeliegende Erkrankung vorliegt, sollten abgeklärt werden.

Warnhinweise:
Juliette besteht aus dem Gestagen Cyproteronacetat und dem Estrogen Ethinylestradiol und wird über 21 Tage eines monatlichen Zyklus verabreicht. Es hat eine ähnliche Zusammensetzung wie ein kombiniertes orales Kontrazeptivum (KOK). Klinische und epidemiologische Daten für Estrogen/Gestagen-Kombinationen wie Cyproteronacetat/Ethinylestradiol stammen hauptsächlich aus der Anwendung von KOK. Die folgenden Warnhinweise zur Anwendung von KOK gelten daher auch für Juliette.

Frauen sollten darauf hingewiesen werden, dass Juliette nicht vor HIV-Infektionen (AIDS) und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten schützt.

Zustände, die eine strenge ärztliche Aufsicht erfordern
Liegt eine der nachstehend erwähnten Erkrankungen/Risikofaktoren vor, sollte der Nutzen der Anwendung von Juliette gegen die möglichen Risiken für die Frau abgewogen und mit dieser diskutiert werden, bevor sie sich dazu entschließt, Juliette anzuwenden. Bei einer Verschlimmerung/Exazerbation oder dem ersten Auftreten einer dieser Erkrankungen oder Risikofaktoren sollte die Frau sich an Ihren Arzt wenden. Der Arzt sollte dann entscheiden, ob die Anwendung von Juliette beendet werden sollte.

- Diabetes mellitus mit leichten Gefäßveränderungen, oder leichte Nephropathie, Retinopathie oder Neuropathie
- Hypertonie, die ausreichend kontrolliert wird, d. h. systolisch > 140 mmHg bis 159 mmHg oder diastolisch > 90mmHg bis 94mmHg (siehe auch Abschnitt 4.4 „*Gründe für ein sofortiges Absetzen von Juliette“)*
- Porphyrie
- klinisch relevante Depressionen
- Adipositas
- Migräne
- Herz-Kreislauf-Erkrankungen
- Chloasma

Patienten mit Depressionen oder einer der oben genannten Erkrankungen in der Anamnese sollten während der Behandlung mit Juliette überwacht werden.

Depressive Verstimmung und Depression stellen bei der Anwendung hormoneller Kontrazeptiva allgemein bekannte Nebenwirkungen dar (siehe Abschnitt 4.8). Depressionen können schwerwiegend sein und sind ein allgemein bekannter Risikofaktor für suizidales Verhalten und Suizid. Frauen sollte geraten werden, sich im Falle von Stimmungsschwankungen und depressiven Symptomen - auch wenn diese kurz nach Einleitung der Behandlung auftreten - mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen. Morbus Crohn und Colitis ulcerosa wurden mit der Anwendung von KOK assoziiert.

Sollte bei Frauen die Symptome für Hirsutismus erst vor kurzem aufgetreten sein oder sich in der letzten Zeit wesentlich verschlechtert haben, müssen die Ursachen hierfür (androgenproduzierender Tumor, Störungen der Enzyme der Nebennierenrinde) differentialdiagnostisch abgeklärt werden.

Gründe für ein sofortiges Absetzen von Juliette
Bei Beendigung einer oralen Kontrazeption sollte - wenn notwendig - eine nicht-hormonelle Verhütung angewendet werden, um den Empfängnisschutz weiterhin zu gewährleisten.

1. migräneartige Kopfschmerzen, die erstmalig oder verstärkt auftreten oder ungewöhnlich häufig oder ungewohnt stark auftretende Kopfschmerzen.
2. akute Seh- oder Hörstörungen oder andere Wahrnehmungsstörungen.

3. erste Anzeichen einer Thrombose oder von Blutgerinnseln (z. B. ungewöhnliche Schmerzen oder Schwellungen in einem oder beiden Beinen, stechende Schmerzen beim Atmen oder Husten unklarer Ursache). Schmerzen und Engegefühl in der Brust.
4. Mindestens 4 Wochen vor einer geplanten größeren Operation (z. B. abdominal, orthopädisch), jeglichen chirurgischen Eingriffen an den Beinen, ärztliche Behandlung von Varizen oder längere Immobilisation, z. B. nach Unfällen oder einer Operation; mit der Einnahme darf nicht früher als zwei Wochen nach vollständiger Mobilisierung wieder begonnen werden; bei Notoperationen ist üblicherweise eine Thromboseprophylaxe indiziert, z. B. mit Heparin subkutan;
5. Auftreten von Gelbsucht, Hepatitis oder generalisiertem Pruritus.
6. stärkerer Blutdruckanstieg.
7. Einsetzen von schweren Depressionen.
8. starke Oberbauchschmerzen oder Lebervergrößerung.
9. Meningeom: Das Auftreten von Meningeomen (einzeln und multipel) wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von Cyproteronacetat berichtet, insbesondere bei hohen Dosen von 25 mg pro Tag und darüber sowie bei längerer Anwendung (siehe Abschnitt 5.1). Wenn bei einer Patientin die Diagnose Meningeom gestellt wird, muss jedes cyproteronacetathaltige Arzneimittel, einschließlich Juliette, vorsichtshalber abgesetzt werden.
10. deutliche Verschlechterung von Erkrankungen, die sich bekanntermaßen während der Anwendung von hormonellen Kontrazeptiva oder während einer Schwangerschaft verschlechtern (siehe Abschnitt 4.4 „Erkrankungen, die sich während der Schwangerschaft oder während einer früheren KOK-Behandlung verschlechtern“).
11. Schwangerschaft ist ein Grund für das sofortige Absetzen (siehe Abschnitt 4.6).

Kreislauferkrankungen
Frauen, die Juliette anwenden, sollten spezifisch darauf hingewiesen werden, sich bei möglichen Symptomen einer Thrombose an Ihren Arzt zu wenden. Bei einer vermuteten oder bestätigten Thrombose ist Juliette abzusetzen. Aufgrund der Teratogenität von Antikoagulanzien (Kumarine) sollten geeignete Verhütungsmethoden verwendet werden.

- *Venöse Thromboembolien*

Die Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva (KOK) oder von Juliette birgt ein erhöhtes Risiko für das Auftreten venöser Thromboembolien (VTE), einschließlich tiefer venöser Thrombosen und Lungenembolien, im Vergleich zur Nichtanwendung von KOK. In sehr seltenen Fällen wurde bei Anwenderinnen hormonaler Kontrazeptiva vom Auftreten einer Thrombose in anderen Blutgefäßen, z. B. Arterien und Venen der Leber, des Mesenteriums, der Niere, des Gehirns oder der Netzhaut berichtet.

Das zusätzliche VTE-Risiko ist während des ersten Jahres einer erstmaligen Anwendung von Juliette durch eine Frau oder bei der erneuten Aufnahme oder einem Wechsel nach einer mindestens einen Monat langen pillenfreien Zeit am größten. Dieses erhöhte Risiko bei der Anwendung eines KOK ist niedriger als das VTE-Risiko bei einer Schwangerschaft, das auf 60 Fälle pro 100.000 Schwangerschaften geschätzt wird.
Die vollständige Genesung von einer solchen Erkrankung ist nicht immer möglich, in 1-2 % der Fälle führt eine VTE zum Tode.

Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass die Inzidenz von VTE bei Anwenderinnen von Juliette 1,5- bis 2-mal so groß ist wie bei Anwenderinnen von Levonorgestrel-haltigen kombinierten oralen Kontrazeptiva (KOK) und möglicherweise ähnlich dem Risiko für Desogestrel-/Gestoden-/Drospirenon-haltige KOK ist. Venöse Thromboembolien (VTE), die sich als tiefe Venenthrombose und/oder Lungenembolie äußern, können während der Anwendung aller KOK auftreten.

Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass die Inzidenz venöser Thromboembolien (VTE) bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva mit niedrigem Estrogengehalt (< 50 µg Ethinylestradiol) bei bis zu 40 Fällen pro 100.000 Frauenjahre liegt. Im Vergleich dazu beträgt die Inzidenz unter den Nichtanwenderinnen 5 bis 10 Fälle pro 100.000 Frauenjahre.

In epidemiologischen Studien haben sich Anzeichen dafür ergeben, dass die Inzidenz von VTE bei der Anwendung von Juliette höher ist als bei der Anwendung von KOK mit geringem Estrogengehalt (< 50 µg Ethinylestradiol).

Zu den häufigen Anzeichen/Symptomen von arteriellen Thromboembolien und zerebrovaskulärem Insult zählen:
- ungewöhnliche, einseitige Schmerzen oder Schwellung eines Beins
- plötzlich einsetzende starke Schmerzen in der Brust, unabhängig davon, ob diese in den linken Arm ausstrahlen oder nicht
- plötzliche Atemnot
- plötzlich einsetzender Husten
- ungewöhnliche, schwere, länger anhaltende Kopfschmerzen
- plötzlicher partieller oder vollständiger Verlust des Sehvermögens
- Diplopie
- schleppende Sprache oder Aphasie
- Vertigo (Schwindel)
- Kollaps mit oder ohne fokalem Anfall
- Schwäche oder sehr deutliches Taubheitsgefühl, die/das plötzlich eine Seite oder ein Teil des Körpers befällt
- motorische Störungen
- „akutes“ Abdomen

Das Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse steigt mit:
- zunehmendem Alter
- Rauchen (mit zunehmendem Tabakkonsum und Alter steigt das Risiko weiter an, insbesondere bei Frauen, die älter als 35 Jahre sind. Frauen, die älter als 35 Jahre sind, sollte dringend geraten werden, nicht zu rauchen, wenn sie Juliette anwenden wollen)
- Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m^2)
- positive Familienanamnese (d. h. Auftreten von venösen oder arteriellen thromboembolischen Ereignissen bei einem Geschwister- oder Elternteil in relativ jungen Jahren). Wenn eine vererbte oder erworbene Prädisposition vermutet wird, sollte eine fachärztliche Abklärung erfolgen, bevor über die Anwendung von Juliette oder eines Kombinationspräparates zur hormonalen oralen Kontrazeption entschieden wird (siehe Abschnitt 4.4 für weitere Informationen über biochemische Faktoren unter „*Andere Faktoren, die das Herz-Kreislauf-System betreffen*“).
- längerfristiger Immobilisation (Bettlägerigkeit), einer großen Operation, einer Beinoperation oder einem schweren Trauma. In diesen Situationen wird empfohlen, das orale Kontrazeptivum oder Juliette abzusetzen (bei einer elektiven Operation mindestens 4 Wochen im voraus) und mit der Einnahme, erst wieder 2 Wochen nach vollständiger Mobilisierung zu beginnen. Wenn die Anwendung von Juliette nicht im Voraus abgesetzt wurde, ist eine Therapie mit einem Antithrombotikum in Erwägung zu ziehen.

Über die mögliche Bedeutung von Varizen und oberflächlicher Thrombophlebitis bei einer venösen Thromboembolie besteht kein Konsens.

Bei Behandlungs-Wiederaufnahme muss das erhöhte Risiko einer Thromboembolie im Wochenbett in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2 und für Informationen zu “Schwangerschaft und Stillzeit“ siehe Abschnitt 4.6).

- *Arterielle thromboembolische Ereignisse*

Epidemiologische Studien haben die Anwendung hormonaler Kontrazeptiva oder von Juliette außerdem mit einem erhöhten Risiko für Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken und Myokardinfarkt in Verbindung gebracht, die sekundär nach arteriellen Thromboembolien auftreten. Arterielle thromboembolische Ereignisse können lebensbedrohlich sein oder tödlich verlaufen. Das Risiko für arterielle thromboembolische Komplikationen oder einen zerebrovaskulären Insult steigt mit:

- Zunehmendem Alter
- Rauchen (mit zunehmendem Tabakkonsum und Alter steigt das Risiko weiter an, insbesondere bei Frauen, die älter als 35 Jahre sind. Frauen, die älter als 35 Jahre sind, sollte dringend geraten werden, nicht zu rauchen, wenn sie Juliette anwenden wollen)
- positiver Familienanamnese (d. h. Auftreten von venösen oder arteriellen thromboembolischen Ereignissen bei einem Geschwister- oder Elternteil in relativ jungen Jahren). Wenn eine vererbte oder erworbene Prädisposition vermutet wird, sollte eine fachärztliche Abklärung erfolgen, bevor über die Anwendung eines Kombinationspräparates zur hormonalen oralen Kontrazeption oder über Juliette entschieden wird.
- Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m^2)
- Dyslipoproteinämie (Fettstoffwechselstörungen)
- Hypertonie
- Herzklappenerkrankung
- Vorhofflimmern
- Migräne. Ein Anstieg der Häufigkeit oder der Schwere von Migräne (möglicherweise als Prodromalstadium eines zerebrovaskulären Ereignisses) unter KOK oder Juliette, kann ein Grund für das sofortige Absetzen eines KOK oder von Juliette sein.

Andere Faktoren, die das Herz-Kreislaufsystem betreffen

Es ist anzunehmen, dass unter den Anwenderinnen von Juliette, die das Arzneimittel zur Behandlung von schwerer Akne und mäßig schwerem Hirsutismus anwenden, auch Patientinnen sind, die ein erblich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko tragen, wie es zum Beispiel mit einem polyzystischen Ovarialsyndrom assoziiert ist.

Andere Erkrankungen, die mit kardiovaskulären Störungen in Verbindung gebracht werden, sind u. a. Diabetes mellitus, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisch-urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankungen (z.B. Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellenanämie.

Biochemische Faktoren, die Hinweise auf eine erbliche oder erworbene Prädisposition für venöse oder arterielle Thrombosen geben können, sind APC-Resistenz, Hyperhomozysteinämie, Antithrombin III-Mangel, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel und Antiphospholipid-Antikörper (Antikardiolipin-Antikörper, Lupusantikoagulans).

Bei der Nutzen-Risiko-Bewertung sollte der Arzt berücksichtigen, dass die adäquate Behandlung einer Erkrankung das damit verbundene Risiko von Thrombosen verringert und dass das mit einer Schwangerschaft verbundene Risiko höher ist, als das Risiko, welches mit einer KOK- oder Juliette-Behandlung verbunden ist.

Tumore

Für Cyproteronacetat/Ethinylestradiol, wie für viele andere Steroide auch, wurde nachgewiesen, dass es bei Ratten nach Gabe sehr hoher Dosen und über den größten Teil der Lebensdauer der Tiere, ein vermehrtes Auftreten von Tumoren, einschließlich Karzinomen, der Leber hervorrief. Die Relevanz dieser Ergebnisse für den Menschen ist nicht bekannt.

In zahlreichen epidemiologischen Studien wurde über die Risiken von Eierstock-, Endometrium-, Gebärmutterhals- und Brustkrebs bei Frauen unter kombinierter oraler Kontrazeptiva-Behandlung berichtet. Der Nachweis ist eindeutig, dass hochdosierte kombinierte orale Kontrazeptiva

erheblichen Schutz sowohl gegen Eierstock-, als auch Gebärmutterkrebs bieten. Es ist jedoch nicht klar, ob niedrig dosierte KOK oder Juliette den gleichen wirksamen Schutz bieten.

- **Brustkrebs**

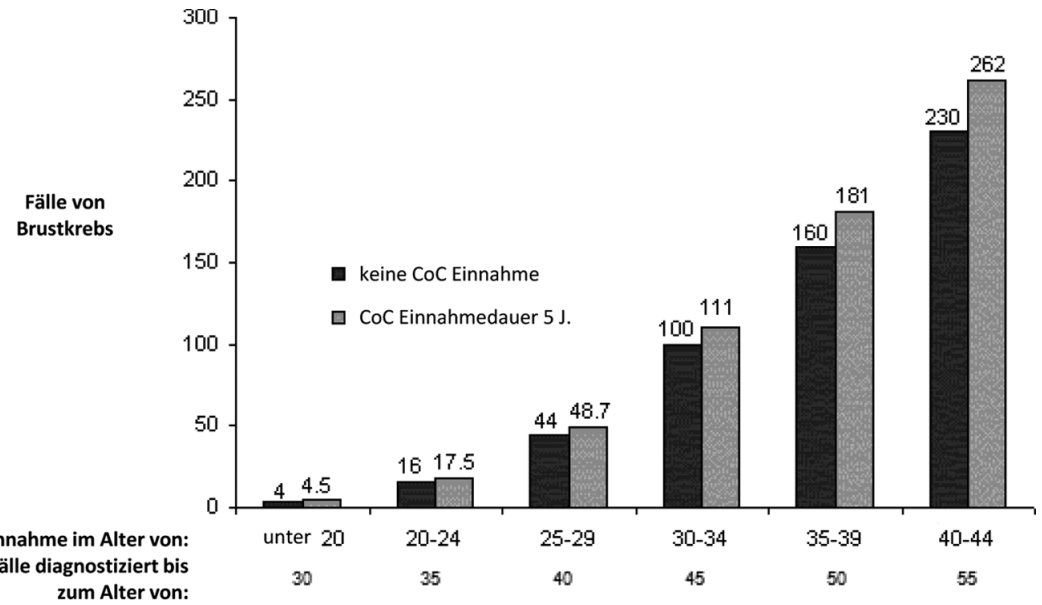
Eine Meta-Analyse von 54 epidemiologischen Studien zeigte ein geringfügig erhöhtes relatives Risiko (RR = 1,24) für die Diagnose Brustkrebs bei Frauen, die gegenwärtig kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) einnehmen. Das beobachtete erhöhte Risikoprofil kann auf eine frühzeitigere Diagnosestellung von Brustkrebs bei Anwenderinnen von KOK, die biologischen Wirkungen der KOK oder eine Kombination aus beidem zurückzuführen sein. Bei Frauen, die gegenwärtig kombinierte orale Kontrazeptiva einnehmen oder bei Frauen, die in den letzten 10 Jahren kombinierte orale Kontrazeptiva eingenommen haben, ist der zusätzlich diagnostizierte Brustkrebs mit größerer Wahrscheinlichkeit auf die Brust beschränkt, als der Brustkrebs, der bei Frauen diagnostiziert wird, die noch nie KOK angewandt haben.

Brustkrebs tritt selten bei Frauen unter 40 Jahren auf, unabhängig davon, ob sie KOK einnehmen oder nicht. Mit dem Hintergrund, dass das Risiko mit zunehmenden Alter steigt, ist die Anzahl der zusätzlich diagnostizierten Brustkrebsfälle bei Anwenderinnen, die gegenwärtig oder in letzter Zeit KOK eingenommen haben, gering im Verhältnis zum Gesamtrisiko, an Brustkrebs zu erkranken (siehe Balkendiagramm). Diese Untersuchungen geben keinen Aufschluss über die Ursache.

Der bedeutendste Risikofaktor für Brustkrebs bei KOK-Anwenderinnen ist das Alter der Frauen beim Absetzen der KOK; je höher das Alter beim Absetzen ist, desto mehr Fälle von Brustkrebs werden diagnostiziert. Die Dauer der Anwendung ist weniger wichtig und das zusätzliche Risiko nimmt im Laufe von 10 Jahren nach Absetzen von KOK allmählich ab, so dass nach 10 Jahren kein zusätzliches Risiko mehr vorhanden zu sein scheint.

Das mögliche erhöhte Brustkrebsrisiko sollte mit der Anwenderin besprochen werden und gegen den Nutzen von KOK abgewogen werden, unter Berücksichtigung des Nachweises, dass sie einen wesentlichen Schutz gegen das Risiko der Entwicklung bestimmter anderer Krebsarten bieten (z. B. Eierstock- und Gebärmutterkrebs).

Geschätzte kumulative Anzahl von Brustkrebserkrankungen pro 10.000 Frauen, die während 5-jähriger Anwendung und bis zu 10 Jahre nach Absetzen der KOK diagnostiziert wurden, im Vergleich zu der Anzahl von Brustkrebserkrankungen, die bei 10.000 Frauen diagnostiziert wurden, die noch nie KOK angewendet haben



- **Zervixkrebs**

Der wichtigste Risikofaktor für Zervixkrebs ist die persistierende HPV-Infektion. Einige epidemiologische Studien haben gezeigt, dass die langfristige Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva das Risiko weiter erhöhen kann. Es ist jedoch weiterhin strittig, inwieweit dieser Befund den Auswirkungen von z. B. Gebärmutterhalskrebs-Screening, unterschiedlichem Sexualverhalten, einschließlich der Verwendung von Barrieremethoden zur Empfängnisverhütung zuzuschreiben ist.

- **Lebertumor**

Nach der Anwendung von ähnlichen hormonellen Substanzen, wie sie auch in Juliette enthalten sind, hat man in seltenen Fällen benigne und in noch selteneren Fällen maligne Lebertumoren beobachtet, die in Einzelfällen zu lebensbedrohlichen intraabdominalen Blutungen führten. Bei einem Auftreten von starken Beschwerden im Oberbauch, einer Lebervergrößerung oder von Anzeichen für intraabdominale Blutungen sollte ein Lebertumor in die Differentialdiagnose einbezogen werden.

Bösartige Tumoren können lebensbedrohlich sein oder tödlich verlaufen.

Sonstige Erkrankungen

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich gelegentlich bestimmte chronische Erkrankungen während der Einnahme von Juliette verschlechtern.

- **Bekannte Hyperlipidämien**

Frauen mit Hypertriglyzeridämie oder einer diesbezüglich vorliegenden Familienanamnese können ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Pankreatitis haben, wenn sie KOK oder Juliette einnehmen.

Frauen mit Hyperlipidämien haben ein erhöhtes Risiko für eine arterielle Verschlusskrankheit (siehe Abschnitt 4.4 „*Durchblutungsstörungen*“). Ein Routine-Screening von Frauen unter KOK- oder Juliette-Behandlung ist jedoch nicht angezeigt.

- **Blutdruck**

Bluthochdruck ist ein Risikofaktor für die Entwicklung eines Schlaganfalls und Myokardinfarkts (siehe Abschnitt 4.4 „*Arterielle thromboembolische Ereignisse*“). Obwohl bei vielen Frauen, die KOK, oder Estrogen/Gestagen-Kombinationen wie Juliette einnehmen, ein geringer Blutdruckanstieg berichtet wurde, sind klinisch relevante Blutdruckerhöhungen selten. Wenn sich jedoch eine anhaltende Hypertonie unter der Behandlung von Juliette entwickelt, muss eine antihypertensive Therapie in der Regel bei einem Blutdruckwert von 160/100 mmHg bei unkomplizierten Patientinnen, oder einem Blutdruckwert von 140/90 mmHg bei Patientinnen mit Endorganschäden, bekannter kardiovaskulärer Erkrankung, Diabetes oder bei Patientinnen mit erhöhten kardiovaskulären Risikofaktoren, eingeleitet werden. Die Entscheidung über eine Weiterbehandlung mit Juliette sollte bei niedrigeren Blutdruckwerten getroffen werden und möglicherweise ist eine alternative Verhütungsmethode ratsam.

- **Erkrankungen, die sich während einer Schwangerschaft oder während einer früheren KOK- oder Juliette-Behandlung verschlechtern**

Die folgenden Erkrankungen sollen Berichten zufolge sowohl in der Schwangerschaft als auch unter Anwendung eines KOKs oder von Estrogen/Gestagen-Kombinationen wie Juliette auftreten bzw. sich verschlechtern. Das Beenden der Einnahme von Juliette sollte in Erwägung gezogen werden, wenn eines der folgenden Ereignisse während der Einnahme auftritt:

- Gelbsucht und/oder cholestatischer Pruritus
- KOK oder Juliette können das Risiko für die Entstehung von Gallensteinen erhöhen und eine bereits bestehende Erkrankung verschlechtern
- systemischer Lupus erythematodes
- Herpes gestationis

- Otosklerose-bedingte Schwerhörigkeit
- Sichelzellenanämie
- Nierenfunktionsstörung
- hereditäres Angioödem (Exogen verabreichte Estrogene können Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.)
- Epilepsie
- jedes andere Ereignis, bei dem eine Frau individuell während der Schwangerschaft oder einer früheren KOK- oder Juliette-Behandlung eine Verschlechterung bemerkt.

- **Leberfunktionsstörungen**

Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können eine Unterbrechung der Anwendung des KOKs erforderlich machen, bis sich die Leberfunktionswerte wieder normalisiert haben.

- **Diabetes (ohne Gefäßerkrankungen)**

Insulinpflichtige Diabetiker ohne Gefäßerkrankungen können Juliette anwenden. Allerdings sollte daran gedacht werden, dass alle Diabetiker ein erhöhtes Risiko für arterielle Erkrankungen haben und dies sollte bei der Verschreibung von KOK oder Juliette berücksichtigt werden. Die Anwendung von Juliette bei Diabetikern mit bereits bestehenden Gefäßerkrankungen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Obwohl KOK oder Estrogen/Gestagen-Kombinationen wie Juliette eine Wirkung auf die periphere Insulinresistenz und Glukosetoleranz haben können, gibt es keine Belege für eine Notwendigkeit, das Therapieschema bei Diabetikern, die niedrig dosierte KOK anwenden (< 0,05 mg Ethinylestradiol), zu ändern. Allerdings sollten Frauen mit Diabetes während der Einnahme von KOK oder Juliette sorgfältig überwacht werden.

- **Chloasma**

Chloasmen können gelegentlich auftreten, insbesondere bei Frauen mit Chloasma gravidarum in der Anamnese. Frauen mit dieser Veranlagung sollten sich daher während der Einnahme von Juliette nicht direkt der Sonne oder ultraviolettem Licht aussetzen.

- **Veränderte Menstruationsblutung**

Reduzierte Menstruationsblutung: Dies ist nicht ungewöhnlich und kann bei einigen Patientinnen auftreten. Tatsächlich kann dies von Vorteil sein, wenn vorher starke Perioden aufgetreten sind.

Ausbleibende Menstruation: Gelegentlich können Entzugsblutungen ganz ausbleiben. Wenn die Tabletten vorschriftsmäßig eingenommen wurden, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Sollten während des tablettenfreien Intervalls keine Blutungen auftreten, muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden, bevor die Einnahme mit der nächsten Packung begonnen wird.

Zwischenblutungen: Besonders während der ersten Einnahmemonate können unregelmäßige Blutungen (Schmier- oder Durchbruchblutungen) auftreten. Daher ist die Bewertung unregelmäßiger Blutungen erst nach einer Anpassungsphase von ca. drei Zyklen sinnvoll. Wenn Blutungsunregelmäßigkeiten persistieren oder nach zuvor regelmäßigen Zyklen auftreten, sollten nicht-hormonelle Ursachen in Betracht gezogen werden und geeignete diagnostische Maßnahmen ergriffen werden, um eine maligne Erkrankung oder eine Schwangerschaft auszuschließen. Dies kann auch eine Kürettage einschließen.
Bei einigen Frauen kann nach Absetzen von Juliette eine Amenorrhö oder Oligomenorrhö auftreten, insbesondere wenn diese Krankheitsbilder vor Behandlungsbeginn vorlagen. Die Frauen sollten über diese Möglichkeit informiert werden.

Dauer der Anwendung
Die Zeit bis zur Linderung der Symptome beträgt mindestens drei Monate. Der behandelnde Arzt sollte regelmäßig überprüfen, ob weiterhin ein Bedarf für die Behandlung besteht (siehe Abschnitt 4.2).

- **Dieses Arzneimittel enthält Lactose- und Sucrose**

Patientinnen mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Fructose-Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz, sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

- ***Wechselwirkungen***

Enzyminduktoren

Wechselwirkungen können mit Wirkstoffen auftreten, die mikrosomale Enzyme (insbesondere Cytochrom P450 3A4) induzieren, was die Clearance der Sexualhormone erhöhen und zu Durchbruchblutungen und/oder Versagen der kontrazeptiven Wirksamkeit führen kann.

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 der enzyminduzierende Effekt noch bis zu 4 Wochen anhalten.

Frauen, die kurzzeitig mit einem solchen Arzneimittel behandelt werden, sollten während dieser Zeit zusätzlich zur Einnahme des KOK eine Barrieremethode anwenden, oder eine andere Methode der Empfängnisverhütung wählen. Die Barrieremethode sollte für die Dauer der Begleitmedikation und weitere 28 Tage darüber hinaus angewendet werden. Geht die Verwendung der Barrieremethode über das Packungsende des KOK hinaus, sollte sofort mit der Einnahme aus der nächsten Packung begonnen werden. In diesem Fall ist eine Entzugsblutung nicht vor dem Aufbrauchen der zweiten Packung zu erwarten. Wenn sich während der Einnahmepause nach dem Aufbrauchen der zweiten Packung bei der Patientin keine Entzugsblutung einstellt, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft vor Anbruch der nächsten Packung ausgeschlossen werden.

Bei Frauen, die längerfristig mit enzyminduzierenden Wirkstoffen behandelt werden, wird die Anwendung einer anderen Verhütungsmethode empfohlen.

Die nachfolgenden Arzneimittel zeigten klinisch wichtige Wechselwirkungen mit Estrogen/Gestagen-Kombinationen wie Juliette:

Antikonvulsiva
- Barbiturate (einschließlich Phenobarbital)
- Primidon
- Phenytoin
- Carbamazepin
- Oxcarbazepin
- Topiramat
- Felbamat

Antibiotika/Antimykotika
- Griseofulvin
- Rifampacin

Pflanzliche Heilmittel

- Johanniskraut (Hypericum perforatum)

Antiretrovirale Wirkstoffe
- Ritonavir
- Nelfinavir
- Nevirapin

Hinweis: Es gibt andere antiretrovirale Mittel, die die Plasmakonzentration von Sexualhormonen erhöhen können.

Substanzen, die die Clearance von Estrogen-Gestagen-Kombinationen reduzieren (Enzymhemmer):
Die klinische Relevanz von potenziellen Wechselwirkungen mit Enzymhemmern ist unbekannt. Eine gleichzeitige Verabreichung von starken CYP3A4-Hemmern kann die Plasmakonzentration von Estrogenen oder Gestagenen oder beiden erhöhen.
Etoricoxib in Dosen von 60 bis 120 mg/Tag hat bei gleichzeitiger Kombination mit einem hormonellen Verhütungsmittel, das 0,035 mg Ethinylestradiol enthält, gezeigt, dass die Plasmakonzentration von Ethinylestradiol jeweils um das 1,4 bis 1,6fache ansteigt.

Einfluss von Estrogen-Gestagen-Kombinationen auf andere Arzneimittel
Orale Kontrazeptiva und Estrogen/Gestagen-Kombinationen wie Juliette können den Stoffwechsel bestimmter anderer Wirkstoffe beeinflussen. Entsprechend können Plasma- und Gewebekonzentrationen ansteigen (z. B. Ciclosporin) oder sinken (z. B. Lamotrigin).

Hinweis: Die Fachinformationen gleichzeitig verabreichter Arzneimittel sollten auf mögliche Wechselwirkungen hin überprüft werden.

Laboruntersuchungen
Die Anwendung von oralen Kontrazeptiva kann die Ergebnisse bestimmter Labortests, einschließlich biochemischer Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion sowie die Plasmaspiegel von Träger-Proteinen und Lipid-/Lipoprotein-Fraktionen, die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels sowie die Gerinnungs- und Fibrinolyseparameter beeinflussen. Daher sollte das Laborpersonal über die Einnahme oraler Kontrazeptiva informiert werden, wenn Laboruntersuchungen notwendig sind.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen
Während klinischer Studien mit Patienten, deren Hepatitis-C-Virus-Infektionen (HCV) mit Arzneimitteln behandelt wurden, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin enthielten, traten Erhöhungen der Transaminase (ALT) bis über das 5-Fache des oberen normalen Grenzwertes (Upper Limit of Normal, ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige kombinierte hormonelle Kontrazeptiva (KHK) verwendeten. Außerdem wurden ALT-Erhöhungen auch bei Frauen beobachtet, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie KHK verwendeten und mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder mit Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.3).
Deshalb müssen Anwenderinnen von Juliette auf eine alternative Verhütungsmethode (z. B. Verhütungsmittel, die nur ein Gestagen enthalten oder nichthormonelle Methoden) wechseln, bevor sie mit der Behandlung mit diesen Arzneimittelkombinationen beginnen. Zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung mit diesen Arzneimittelkombinationen kann mit Juliette wieder begonnen werden.

Klinische Daten legen nahe, dass Ethinylestradiol die Clearance von CYP1A2-Substraten hemmt, wodurch es zu einer schwachen (z. B. Theopyllin) oder moderaten (z. B. Tizanidine) Erhöhung in deren Plasmakonzentration kommt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Juliette ist während der Schwangerschaft nicht indiziert. Falls unter der Einnahme von Juliette eine Schwangerschaft eintritt, ist das Arzneimittel abzusetzen.

Tierversuche zeigten, dass eine Feminisierung männlicher Foeten auftreten kann, wenn das Muttertier Cyproteronacetat während der Phase der Embryogenese, in der sich die externen Genitalien entwickeln, erhält. Obwohl diese Erkenntnisse für den Menschen nicht unbedingt relevant sind, muss die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass die Einnahme von Juliette nach dem 45. Schwangerschaftstag eine Feminisierung männlicher Foeten bewirken könnte. Daraus folgt, dass eine Schwangerschaft eine absolute Kontraindikation für die Behandlung mit Juliette ist und vor Therapiebeginn ausgeschlossen werden muss.

Stillzeit
Juliette ist während der Stillzeit kontraindiziert. Die Einnahme von Juliette während der Stillzeit kann zu einer Verringerung der produzierten Milchmenge führen und ihre Zusammensetzung verändern. Winzige Mengen der Wirkstoffe werden mit der Milch ausgeschieden. Etwa 0,2 % der maternalen Dosis können auf den gestillten Säugling übertragen werden, was einer Dosis von etwa 1 µg/kg entspricht. Während der Stillzeit können etwa 0,02 % der täglichen maternalen Dosis an Ethinylestradiol über die Muttermilch vom Neugeborenen aufgenommen werden. Diese Mengen können die Säuglinge, vor allem in den ersten 6 Wochen, beeinträchtigen. Stillende Mütter sollten darauf hingewiesen werden, Juliette nicht einzunehmen, bis sie ihr Kind vollständig abgestillt haben.

Fertilität
Die Anwendung von Juliette hat keinen Einfluss auf die zukünftige Fruchtbarkeit der Frau. Nach Absetzen von Juliette wird die normale Fertilität wiederhergestellt.

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

Keine bekannt.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils:
Die häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen bei Juliette sind Übelkeit, Bauchschmerzen, Gewichtszunahme, Kopfschmerzen, depressive Stimmung, Stimmungsschwankungen, Brustschmerzen, Brustspannungen. Diese treten in ≥ 1% der Anwenderinnen auf.
Bei allen Frauen, die Juliette anwenden, besteht ein erhöhtes Risiko für Thromboembolien (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Systemorgan-Klasse	Nebenwirkungen, die in klinischen Prüfungen berichtet wurden			
	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Immunsystems			Überempfind-lichkeits-reaktionen	Verschlimmerung der Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen		Flüssigkeits-retention		Hypertriglyzerid-ämie
Psychiatrische Erkrankungen	Depressive Verstimmungen, Stimmungs-schwankungen	Verminderte Libido	Gesteigerte Libido	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Migräne		Verschlimmerung der Chorea
Augen-erkrankungen			Kontaktlinsen-intoleranz	
Gefäßerkrankungen			Venöse Thrombo-embolie (VTE), arterielle Thrombo-embolie	Blutdruckanstieg
Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts	Übelkeit, Bauchschmerzen	Erbrechen, Durchfall		Morbus Crohn, Colitis ulcerosa
Leber- und Gallen-erkrankungen				Leberfunktions-störungen
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-zellgewebes		Ausschlag, Urtikaria	Erythema nodosum, Erythema multiforme	Chloasma
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustschmerzen, Brustspannungen	Hypertrophie der Brust	Veränderung des Vaginal-sekrets, Brustdrüsen-sekretion	Abgeschwächte Menstruations-blutungen, Zwischen-blutungen, Durchbruch-blutungen, Entzugs-blutungen, Post-Pill-Amenorrhoe
Untersuchungen	Gewichts-zunahme		Gewichts-abnahme	

* Der am besten geeignete MedDRA-Begriff wird verwendet, um eine bestimmte Reaktion zu beschreiben (Version 12.0). Synonyme oder verwandte Bedingungen sind nicht in der Liste enthalten, sollten aber ebenfalls berücksichtigt werden.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nach Markteinführung wurde bei Patientinnen, die Juliette anwandten, über schwere Depressionen (einschließlich sehr seltener Fälle von suizidalen Gedanken und Verhalten) berichtet. Ein kausaler Zusammenhang zwischen klinischen Depressionen und Juliette wurde jedoch nicht bestätigt.

Bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombination (wie z. B. kombinierte orale Kontrazeptiva) wurde ein erhöhtes Risiko für arterielle und venöse thrombotische und thromboembolische Ereignisse einschließlich Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken, Venenthrombose und Lungenembolie beobachtet, die in Abschnitt 4.4 eingehender behandelt werden.
Bei Anwenderinnen von KOK oder Juliette wurden die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet, die in Abschnitt 4.4 beschrieben werden:

- Venöse thromboembolische Erkrankungen
- Arterielle thromboembolische Erkrankungen
- Hypertonie
- Lebertumore
- Auftreten oder Verschlechterung von Erkrankungen, für die ein Zusammenhang mit der Einnahme von diesen Estrogen-Gestagen-Kombinationen nicht eindeutig nachgewiesen ist: Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Epilepsie, Uterusmyome, Porphyrie, systemischer Lupus erythematodes, Herpes gestationis, Sydenham-Chorea, hämolytisch-urämisches Syndrom, cholestatischer Ikterus
- Chloasma
- Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können die Unterbrechung der Einnahme erforderlich machen, bis sich die Leberfunktionswerte wieder normalisiert haben

Exogen verabreichte Estrogene können Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Die Diagnosehäufigkeit von Brustkrebs unter Anwenderinnen von KOK ist geringfügig erhöht. Da bei Frauen unter 40 Jahren Brustkrebs selten auftritt, ist das zusätzliche Risiko im Verhältnis zum Gesamtrisiko, an Brustkrebs zu erkranken, gering. Die Kausalität mit der Anwendung von KOK ist nicht bekannt. Für weitere Informationen, siehe Abschnitte 4.3 und 4.4.

Wechselwirkungen
Durchbruchblutungen und/oder Versagen der kontrazeptiven Wirkung können aufgrund von Wechselwirkungen von Estrogen-Gestagen-Kombinationen mit anderen Arzneimitteln (enzyminduzierende Arzneimittel) auftreten (siehe Abschnitt 4.5).

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: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung
Eine Überdosierung kann zu Übelkeit, Erbrechen und - bei Frauen – zu einer Entzugsblutung führen. Vaginale Blutungen können sogar bei Mädchen vor deren erster Menstruation auftreten, wenn sie versehentlich das Arzneimittel einnehmen.

Es gibt keine spezifischen Antidote, und die Behandlung sollte symptomatisch erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, Antiandrogene und Estrogene, Cyproteron und Estrogen
ATC-Code: G03HB01

Wirkmechanismus:
Die Talgdrüseneinheit, die aus einer Talgdrüse und einem Haarfollikel besteht, ist ein androgen-sensitiver Bestandteil der Haut. Akne, Seborrhö, Hirsutismus und androgenetische Alopezie beruhen u.a. auf einer gestörten Talgdrüsenfunktion, die entweder auf eine erhöhte periphere Empfindlichkeit oder erhöhte Androgenwerte im Plasma zurückzuführen sein kann. Beide Wirkstoffe in Juliette haben einen positiven Effekt auf den Hyperandrogenismus.
Die empfängnisverhütende Wirkung von Juliette beruht auf Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Faktoren, von denen als wichtigste die Ovulationshemmung und die Veränderungen des Zervixsekrets anzusehen sind.

Pharmakodynamische Wirkungen:
Cyproteronacetat/Ethinylestradiol blockiert Androgen-Rezeptoren. Sowohl durch einen antigonadotropen Effekt mittels negativen Feedback-Mechanismus des Hypothalamus-Hypophysen-Ovarial-Systems als auch durch die Hemmung Androgen-synthetisierender Enzyme reduziert es außerdem die Androgensynthese in Zielzellen. Dieser antigonadotrope Effekt wird durch Ethinylestradiol verstärkt, das zu einer Up-Regulation des sexualhormonbindenden Globulins (SHBG) führt. Im Plasma frei verfügbares Androgen wird reduziert.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Die Behandlung mit Juliette führt gewöhnlich nach 3 bis 4 Monaten zur Heilung der Effloreszenzen der Akne. Die Fettigkeit von Haut und Haaren verschwindet früher. Bei Frauen mit leichten Formen des Hirsutismus, insbesondere einer leichten Zunahme der Gesichtsbehaarung, dauert es mehrere Monate, bis eine erkennbare Wirkung auftritt.

Obwohl Cyproteronacetat/Ethinylestradiol auch empfängnisverhütend wirkt, sollte es bei Frauen nicht ausschließlich zur Empfängnisverhütung angewendet werden, sondern sollte jenen Frauen vorbehalten sein, die aufgrund der beschriebenen androgen-abhängigen Krankheitsbilder behandelt werden müssen.

Meningeom
Basierend auf einer französischen epidemiologischen Kohortenstudie wurde eine kumulative, dosisabhängige Beziehung zwischen Cyproteronacetat und Meningeomen beobachtet. Diese Studie basierte auf Daten der französischen Krankenkasse (CNAM) und umfasste eine Population von 253.777 Frauen, die 50-100 mg Cyproteron-Tabletten einnahmen. Die Inzidenz eines mittels Operation oder Strahlentherapie behandelten Meningeoms wurde zwischen Frauen, die hochdosiertem Cyproteronacetat (kumulative Dosis ≥ 3 g), und Frauen, die lediglich einer geringen Exposition gegenüber Cyproteronacetat (kumulative Dosis < 3 g) ausgesetzt waren, verglichen. Es wurde ein Zusammenhang zwischen der kumulativen Dosis und dem Auftreten gezeigt.

Kumulative Dosis von Cyproteronacetat	Inzidenzrate (in Patienten-Jahren)	HR_{adj} (95% KI)[a]
Leicht exponiert (<3 g)	4,5/100.000	Ref.
Exponiert zu ≥3 g	23,8/100.000	6,6 [4,0-11,1]
12 bis 36 g	26/100.000	6,4 [3,6-11,5]
36 bis 60 g	54,4/100.000	11,3 [5,8-22,2]
mehr als 60 g	129,1/100.000	21,7 [10,8-43,5]

[a] Adjustiert nach Alter als zeitabhängige Variable und Estrogen bei Anwendungsbeginn

Eine kumulative Dosis von beispielsweise 12 g kann einem Behandlungsjahr mit 50 mg/Tag für 20 Tage pro Monat entsprechen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Cyproteronacetat
Cyproteronacetat wird nach einer oralen Einnahme über einen weiten Dosisbereich vollständig resorbiert. Die Einnahme von Cyproteronacetat/Ethinylestradiol führt nach 1,6 Stunden zu einem

maximalen Serumspiegel von 15 ng Cyproteronacetat/ml. Nachfolgend sinken die Serumkonzentrationen in zwei Phasen mit Halbwertszeiten von 0,8 Stunden und 2,3-3,3 Tagen ab. Die totale Clearance von Cyproteronacetat aus dem Serum beträgt 3,6 ml/min/kg. Cyproteronacetat wird über verschiedene Wege fast vollständig metabolisiert, unter anderem durch Hydroxylierung und Konjugation. Der Hauptmetabolit im menschlichen Plasma ist das über Cytochrom P 450 Isoenzym CYP3A4 gebildete 15 β-Hydroxy-CPA.

Ein Teil der verabreichten Dosis wird teils unverändert über die Gallenflüssigkeit ausgeschieden. Der überwiegende Teil wird in Form von Metaboliten über die Niere und die Galle in einem Verhältnis von 1:2 mit einer Halbwertszeit von 1,8 Tagen ausgeschieden. Die Elimination der Metaboliten aus dem Plasma erfolgte mit einer ähnlichen Geschwindigkeit (Halbwertszeit von 1,7 Tagen). Cyproteronacetat wird nahezu ausschließlich an Plasmaalbumin gebunden. Nur etwa 3,5-4 % der Gesamtwirkstoffspiegel liegen in freier Form vor. Veränderungen des Sexualhormonbindenden-Globulin-Spiegels (SHBG) haben wegen der unspezifischen Proteinbindung keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Cyproteronacetat. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Cyproteronacetat beträgt ungefähr 986 ± 437 l.

Aufgrund der langen terminalen Halbwertszeit der Elimination aus dem Plasma (Serum) und der täglichen Einnahme erfolgt innerhalb eines Behandlungszyklus eine Akkumulation von Cyproteronacetat. Mittlere maximale Serumspiegel nahmen von 15 ng/ml (Tag 1) auf 21 ng/ml bzw. 24 ng/ml am Ende des 1. bzw. 3. Behandlungszyklus zu. Die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve stieg um den Faktor 2,2 (Ende von Zyklus 1) bzw. 2,4 (Ende von Zyklus 3). Steady-State-Bedingungen wurden nach etwa 16 Tagen erreicht. Während einer Langzeitbehandlung kumuliert Cyproteronacetat im Laufe der Behandlungszyklen um etwa den Faktor 2.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Cyproteronacetat ist nahezu vollständig (88 % einer Dosis). Die relative Bioverfügbarkeit von Cyproteronacetat aus Cyproteronacetat/Ethinylestradiol betrug 109 % im Vergleich mit einer wässrigen mikrokristallinen Suspension.

<u>Ethinylestradiol</u>
Oral verabreichtes Ethinylestradiol wird rasch und vollständig resorbiert. Nach Einnahme von Cyproteronacetat/Ethinylestradiol wurden nach 1,6 Stunden maximale Serumspiegel von ca. 71 pg/ml erreicht. Nachfolgend sinken die Ethinylestradiol-Plasmaspiegel in zwei Phasen mit Halbwertzeiten von 1-2 Stunden und ca. 10-20 Stunden ab. Aus analytischen Gründen können diese Parameter nur für höhere Dosierungen berechnet werden. Für Ethinylestradiol wurde ein scheinbares Verteilungsvolumen von ca. 2,8-8,6 l/kg und eine metabolische Clearance-Rate aus dem Plasma von ca. 2,3-7 ml/min/kg ermittelt.

Ethinylestradiol wird in hohem Ausmaß, aber nicht spezifisch, an Serumalbumin gebunden. Nur 2 % der Substanz liegen in freier Form vor. Während der Resorption und der ersten Leberpassage wird Ethinylestradiol umfangreich metabolisiert, was zu einer durchschnittlichen oralen Bioverfügbarkeit von etwa 45 % führt, mit einem hohen Maß an individueller Variabilität von etwa 20–65 %. Unveränderte Substanz wird nicht ausgeschieden. Die Metaboliten von Ethinylestradiol werden über die Niere und die Galle in einem Verhältnis von 4:6 mit einer Halbwertszeit von etwa einem Tag ausgeschieden.

Entsprechend der terminalen Halbwertszeit der Elimination aus dem Plasma und der täglichen Einnahme werden Steady-State-Plasmaspiegel nach 3-4 Tagen erreicht. Sie sind im Vergleich zur Einmalgabe 30-40 % höher. Die relative Bioverfügbarkeit (Referenz: wässrige mikrokristalline Suspension) von Ethinylestradiol war fast vollständig.

Die systemische Bioverfügbarkeit von Ethinylestradiol könnte durch andere Arzneistoffe in beiden Richtungen verändert werden. Es gibt jedoch keine Interaktion mit hohen Dosen von Vitamin C.

Ethinylestradiol unterliegt einer präsystemischen Konjugation in der Schleimhaut des Dünndarms und in der Leber. Ethinylestradiol wird hauptsächlich durch aromatische Hydroxylierung metabolisiert, aber es werden eine Vielzahl von hydroxylierten und methylierten Metaboliten gebildet, die als freie Metaboliten und als Glucuronid- und Sulfatkonjugate vorliegen. Bei Langzeitanwendung induziert Ethinylestradiol die hepatische Synthese von SHBG und Kortisol-bindendem Globulin (CBG). Das Ausmaß der SHBG-Induktion ist jedoch abhängig von der chemischen Struktur und der Dosis des gleichzeitig verabreichten Gestagens. Während der Behandlung mit Cyproteronacetat/Ethinylestradiol stiegen die SHBG-Konzentrationen im Serum von etwa 100 nmol/l auf 300 nmol/l und die Serumkonzentrationen von CBG von etwa 50 µg/ml auf 95 µg/ml.

In vitro ist Ethinylestradiol ein reversibler Hemmer von CYP2C19, CYP1A1 und CYP1A2 sowie ein Mechanismus-basierender Hemmer von CYP3A4/5, CYP2C8 und CYP2J2 Isoenzymen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Ethinylestradiol

Das Toxizitätsprofil von Ethinylestradiol ist gut bekannt. Präklinische Daten zeigen keine relevanten Risiken für den Menschen, außer denen, die bereits in anderen Abschnitten der Fachinformation beschrieben sind.

Cyproteronacetat

Systemische Toxizität

Aus Studien zur Toxizität nach wiederholter Gabe ergaben sich keine Hinweise auf spezifische Risiken bei der Anwendung.

Reproduktionstoxizität, Teratogenität

Untersuchungen zur embryo-fetalen Entwicklungstoxizität mit der Kombination beider Wirkstoffe ergaben für eine Behandlung während der Organogenese (Behandlungsende vor Abschluss der Differenzierung der äußeren Geschlechtsorgane) keine Hinweise auf ein teratogenes Potential bei der Entwicklung der äußeren Genitalien. Die Gabe von Cyproteronacetat während der hormonsensiblen Differenzierungsphase der Genitalorgane verursacht nach hohen Dosierungen bei männlichen Feten Feminisierungserscheinungen. Die Beobachtung von männlichen Neugeborenen, die intrauterin gegenüber Cyproteronacetat exponiert waren, hat keine Feminisierungserscheinungen ergeben. Dennoch ist die Schwangerschaft eine Kontraindikation für die Anwendung von Juliette.

Gentoxizität, Karzinogenität

Die Prüfung von Cyproteronacetat in einer anerkannten Standard-Testbatterie ergab keinen Hinweis auf eine mutagene Wirkung. In weiteren Untersuchungen führte Cyproteronacetat jedoch zu DNA-Adduktbildung (und Anstieg der Reparatursynthese) in Leberzellen von Ratten und Affen sowie in frisch isolierten humanen Leberzellen. Die Konzentrationen von DNA-Addukten in Hepatozyten von Hunden waren extrem niedrig. Diese DNA-Adduktbildung wurde unter Expositionsbedingungen beobachtet, die bei empfohlener therapeutischer Dosierung auftreten könnten. Eine Folge der In-vivo-Behandlung war eine erhöhte Inzidenz fokaler, möglicherweise präneoplastischer Leberzellherde mit veränderter Enzymexpression bei Ratten und eine erhöhte Häufigkeit von Mutationen bei transgenen Ratten mit einem bakteriellen Gen, das als Mutationsziel verwendet wurde.

Die bisherige klinische Erfahrung und gut durchgeführte epidemiologische Studien weisen nicht auf eine erhöhte Inzidenz von Lebertumoren beim Menschen hin. Auch Untersuchungen zur Tumorigenität von Cyproteronacetat an Nagern zeigen keinen Hinweis auf ein spezifisches tumorerzeugendes Potential. Es ist jedoch bekannt, dass Sexualsteroide das Wachstum bestimmter hormonabhängiger Gewebe und Tumoren fördern können.

Insgesamt ergeben sich aus diesen Resultaten keine Bedenken für die Anwendung von Juliette beim Menschen, sofern das Präparat für die angegebenen Indikationen und in den empfohlenen Dosen verabreicht wird.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

Tablettenüberzug:
Sucrose
Talkum
Povidon 700.000
Macrogol 6000
Calciumcarbonat
Glycerol 85%
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172)
Montanglycolwachs

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Blister im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

21, 63 (3x21) oder 126 (6x21) überzogene Tabletten in PVC/AI Blisterstreifen (Kalenderpackung)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Exeltis Germany GmbH
Adalperostraße 84
85737 Ismaning
Deutschland
E-Mail: germany@exeltis.com

8. ZULASSUNGSNUMMER
45792.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG
17. September 1999 / 19. November 2013

10. STAND DER INFORMATION
März 2025

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS
Verschreibungspflichtig