FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS
ESTRAMON comp 1 mg/0,5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG
Jede Filmtablette enthält:
1 mg Estradiol (als Estradiol-Hemihydrat) und 0,5 mg Norethisteronacetat

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 56,7 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM
Filmtablette

Weiße, runde, bikonvexe Filmtablette mit einem Durchmesser von 6 mm

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete
- Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei Estrogenmangelsymptomen bei postmenopausalen Frauen, deren letzte Monatsblutung länger als 1 Jahr zurückliegt.
- Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung
ESTRAMON comp ist ein kontinuierlich kombiniertes HRT-Präparat für Frauen mit intaktem Uterus.

Es sollte ohne Einnahmepause täglich eine Filmtablette, möglichst immer zur gleichen Tageszeit, eingenommen werden.

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).

Ein Wechsel zu einem höher dosierten Kombinationspräparat kann angezeigt sein, wenn nach dreimonatiger Behandlung keine ausreichende Besserung der Symptome erzielt wurde.

Die Behandlung von Frauen mit Amenorrhö ohne bisherige Hormonsubstitution oder von Frauen, die von einem anderen kontinuierlich kombinierten Hormonsubstitutionspräparat zu ESTRAMON comp wechseln, kann an jedem beliebigen Tag begonnen werden. Bei Frauen, die zuvor mit einem sequenziellen Hormonsubstitutionspräparat behandelt wurden, sollte die Behandlung sofort nach Beendigung der Abbruchblutung begonnen werden.

Wurde von der Patientin die Einnahme einer Filmtablette vergessen, dann muss diese Tablette so bald wie möglich innerhalb der nächsten zwölf Stunden eingenommen werden. Sind mehr als 12 Stunden vergangen, so ist die Tablette zu verwerfen. Das Vergessen einer Filmtablette erhöht die Wahrscheinlichkeit von Durchbruch- oder Schmierblutungen.

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

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

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.

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 HRT mit ESTRAMON comp auftritt bzw. sich verschlechtert:

- Leiomyom (Uterusmyom) oder Endometriose
- Risikofaktoren für Thromboembolien (siehe unten)
- Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumoren, z. B. Auftreten von Mammakarzinom bei Verwandten 1. Grades
- Hypertonie
- Lebererkrankungen (z. B. Leberadenom)
- Diabetes mellitus mit oder ohne Beteiligung der Gefäße
- Cholelithiasis
- Migräne oder (schwere) Kopfschmerzen
- systemischer Lupus erythematodes (SLE)
- Endometriumhyperplasie in der Vorgeschichte (siehe unten)
- Epilepsie
- Asthma
- Otosklerose

Gründe für einen sofortigen Therapieabbruch
Die Therapie ist bei Vorliegen einer Kontraindikation sowie in den folgenden Situationen abzubrechen:

- Ikterus oder Verschlechterung der Leberfunktion
- signifikante Erhöhung des Blutdrucks

- Einsetzen migräneartiger Kopfschmerzen
- Schwangerschaft

Endometriumhyperplasie und -krebs
Bei Frauen mit intaktem Uterus ist das Risiko für Endometriumhyperplasie und -karzinom bei längerfristiger Estrogen-Monotherapie erhöht. Der berichtete Anstieg des Risikos für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie schwankt zwischen einer 2-fachen bis zu einer 12-fachen 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 mehr als 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 kontinuierlich kombinierte Estrogen-Gestagen-Behandlung von Frauen mit intaktem Uterus kompensiert das zusätzliche Risiko, das von der Estrogen-Monotherapie ausgeht.

Durchbruch- und Schmierblutungen können während der ersten Monate der Behandlung auftreten. Wenn solche Blutungen nach den ersten Behandlungsmonaten anhalten, 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.

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.

<u>Kombinierte Therapie mit Estrogen und Gestagen</u>
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).

<u>Estrogen-Monotherapie</u>
Die WHI-Studie zeigte kein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei hysterektomierten Frauen unter einer Estrogen-Monotherapie. Beobachtungsstudien haben 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.

Ovarialkarzinom
Das Ovarialkarzinom ist viel seltener als Brustkrebs. Epidemiologische Erkenntnisse einer großen Metaanalyse 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- bis 3-fach erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) verbunden, v. a. für tiefe Venenthrombosen oder Lungenembolien. Im ersten Jahr einer HRT ist das Auftreten einer VTE wahrscheinlicher als später (siehe Abschnitt 4.8).

Patientinnen mit bekannter Thrombophilie haben ein erhöhtes VTE-Risiko. Eine HRT kann dieses Risiko erhöhen und ist daher bei diesen Patientinnen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Zu den allgemein anerkannten VTE-Risikofaktoren gehören die Anwendung von Estrogenen, ein erhöhtes 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 einer 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, die aber Verwandte ersten Grades haben, 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- 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 Nutzen-Risiko-Verhältnis sorgfältig abgewogen werden.

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

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

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

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

Hepatitis C
In klinischen Studien mit dem Kombinationsregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin gegen das Hepatitis C-Virus (HCV), trat eine Erhöhung der Transaminase (ALT) um mehr als das 5-Fache der oberen Norm (Upper Limit of Normal, 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 wie KHK beobachtet.
Bei Frauen, die Arzneimittel mit anderen Estrogenen als Ethinylestradiol, wie etwa Estradiol, und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin anwandten,war die Rate erhöhter ALT-Werte ähnlich wie bei jenen, die keinerlei Estrogene erhielten; auf Grund der begrenzten Anzahl an Frauen, die diese anderen Estrogene anwandten, ist dennoch Vorsicht bei der gleichzeitigen Gabe mit den 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.
Exogene Estrogene können Symptome eines hereditären oder erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.

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

Estrogene erhöhen die Konzentration des thyroxinbindenden Globulins (TBG), wodurch es zu einem Anstieg des gesamten zirkulierenden Schilddrüsenhormons kommt, was anhand des proteingebundenen Jods (PBI), des T4-Spiegels (Säulen- oder Radioimmunoassay) oder T3-Spiegels (Radioimmunassay) gemessen wird. Die T3-Harzaufnahme ist herabgesetzt, was einen TBG-Anstieg widerspiegelt. Die freien T4- und T3-Konzentrationen verändern sich nicht. Andere Bindungsproteine können im Serum erhöht sein, wie das kortikoidbindende Globulin (CBG) und das geschlechtshormonbindende Globulin (sex-hormone-binding globulin, SHBG), was zu einem Ansteigen der zirkulierenden Kortikosteroide bzw. der Sexualhormone führt. Freie oder biologisch aktive Hormonkonzentrationen bleiben unverändert. Andere Plasmaproteine können erhöht sein (Angiotensinogen/Renin-Substrat, Alpha-1-Antitrypsin und 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.

ESTRAMON comp enthält Lactose
Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten ESTRAMON comp nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der Metabolismus der Estrogene und Gestagene kann durch die gleichzeitige Anwendung von Substanzen verstärkt werden, die Arzneimittel-metabolisierende Enzyme, vor allem die Cytochrom P450-Enzyme, induzieren; zu diesen Wirkstoffen gehören u. a. Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) und Antiinfektiva (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz).

Ritonavir, Telaprevir und Nelfinavir haben, wenn sie zeitgleich mit Steroidhormonen angewandt werden, enzyminduzierende Eigenschaften, obwohl sie eigentlich als starke Enzymhemmer bekannt sind. Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können den Metabolismus der Estrogene und Gestagene induzieren.

Klinisch kann ein erhöhter Estrogen- und Gestagenmetabolismus zu einer verminderten Wirkung dieser Hormone und zu Veränderungen des uterinen Blutungsmusters führen.

Arzneimittel, die die Aktivität von hepatischen mikrosomalen metabolisierenden Enzymen hemmen, wie z. B. Ketoconazol, können die Plasmaspiegel der Wirkstoffe von ESTRAMON comp erhöhen.

Die gleichzeitige Verabreichung von Ciclosporin und Estradiol/Norethisteronacetat kann aufgrund des verringerten Ciclosporin-Metabolismus in der Leber zu erhöhten Blutwerten für Ciclosporin, Kreatinin und Transaminasen führen.

Sonstige Wechselwirkungen
<u>Direkt wirkende antivirale Arzneimittel (DAAs) und Ethinylestradiol-haltige Arzneimittel wie KHK</u>
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/Piprentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir behandelt wurden, ALT-Erhöhungen bei Frauen beobachtet, die Ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie KHK einnahmen.

<u>Direkt wirkende antivirale Arzneimittel (DAAs) und Arzneimittel, die andere Estrogene als Ethinylestradiol enthalten, wie z B. Estradiol</u>
Bei Frauen, die Arzneimittel mit anderen Estrogenen als Ethinylestradiol, wie etwa Estradiol, und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin anwandten, 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).

Auswirkung einer HRT mit Estrogenen auf andere Arzneimittel
Es hat sich gezeigt, dass bei gleichzeitiger Verabreichung Estrogen-haltige hormonale Kontrazeptiva die Plasmakonzentrationen von Lamotrigin aufgrund der Induktion der Lamotrigin-Glucuronidierung erheblich verringern. 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 bei Frauen, die beide Arzneimittel zusammen einnehmen, besteht, die zu einer Verringerung der Anfallskontrolle führen kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
ESTRAMON comp ist in der Schwangerschaft nicht indiziert.
Wenn es während der Behandlung mit ESTRAMON comp zur Schwangerschaft kommt, sollte die Behandlung sofort abgebrochen werden.

Daten aus einer begrenzten Anzahl exponierter Schwangerschaften weisen klinisch auf unerwünschte Wirkungen von Norethisteron auf den Fetus hin. Bei höheren als den für orale Kontrazeptiva und die HRT üblichen Dosen wurde eine Maskulinisierung von weiblichen Feten beobachtet. Die meisten zurzeit vorliegenden epidemiologischen Studien, die hinsichtlich einer unbeabsichtigten Exposition des Fetus mit Estrogen-Gestagen-Kombinationen relevant sind, zeigen keine teratogenen oder fetotoxischen Wirkungen.

Stillzeit
ESTRAMON comp ist in der Stillzeit nicht indiziert.

Fertilität
Es liegen keine Daten vor.

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

ESTRAMON comp hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Klinische Erfahrung
Die am häufigsten innerhalb klinischer Studien mit Estradiol/Norethisteronacetat gemeldeten Nebenwirkungen waren Vaginalblutungen und Brustschmerzen/-empfindlichkeit bei etwa 10 % bis 20 % der Patientinnen. Vaginalblutungen traten gewöhnlich innerhalb der ersten Behandlungsmonate auf. Brustschmerzen verschwanden gewöhnlich nach wenigen Behandlungsmonaten. Alle in randomisierten klinischen Studien beobachteten Nebenwirkungen, die im Vergleich zu Placebo bei Estradiol/Norethisteronacetat häufiger auftraten und die hinsichtlich der Fallbeurteilung möglicherweise in Kausalzusammenhang mit der Behandlung stehen, sind in der nachstehenden Tabelle beschrieben.

Systemorganklasse	**Sehr häufig (≥ 1/10)**	**Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)**	**Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)**	**Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		genitale Candidiasis oder Vaginitis, siehe auch „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“		
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit, siehe auch „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“	

Systemorganklasse	**Sehr häufig (≥ 1/10)**	**Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)**	**Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)**	**Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Flüssigkeitsretention, siehe auch „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“		
Psychiatrische Erkrankungen		Depression oder Verschlechterung von Depression	Nervosität	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Migräne oder Verschlechterung von Migräne		
Gefäßerkrankungen			oberflächliche Thrombophlebitis	tiefe venöse Thromboembolie, Lungenembolie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit	Bauchschmerzen, Blähungen oder Unwohlsein, Flatulenz oder Völlegefühl	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Alopezie, Hirsutismus oder Akne, Pruritus oder Urtikaria	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Rückenschmerzen	Krämpfe in den Beinen	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustschmerzen oder Empfindlichkeit der Brust, vaginale Hämorrhagie	Ödeme in der Brust oder Brustvergrößerung; Entstehung, Wiederauftreten oder Vergrößerung von Uterusmyomen		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		periphere Ödeme	Unwirksamkeit des Arzneimittels	
Untersuchungen		Gewichtszunahme		

Erfahrungen nach Markteinführung
Zusätzlich zu den oben erwähnten Nebenwirkungen wurden die folgenden spontan gemeldet und stehen in der Fallbeurteilung möglicherweise in Kausalzusammenhang mit der Gabe von Estradiol/Norethisteronacetat. Die Melderate dieser spontanen Nebenwirkungen ist sehr selten (< 1/10.000) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Die Erfahrungen nach Markteinführung sind infolge einer geringen Berichterstattung beschränkt insbesondere im Hinblick auf geringfügige und gut bekannte Nebenwirkungen. Die genannten Häufigkeiten sollten unter Berücksichtigung dieser Tatsache interpretiert werden:

- gutartige und bösartige Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen): Endometriumkarzinom
- Erkrankungen des Immunsystems: generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. anaphylaktische Reaktion/Schock)
- psychiatrische Erkrankungen: Schlaflosigkeit, Angst, verminderte Libido, gesteigerte Libido
- Erkrankungen des Nervensystems: Schwindel, Schlaganfall
- Augenerkrankungen: Sehstörungen
- Herzerkrankungen: Myokardinfarkt
- Gefäßerkrankungen: Verschlechterung einer Hypertonie
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Dyspepsie, Erbrechen

- Leber- und Gallenerkrankungen: Gallenblasenerkrankung, Gallensteinleiden, Verschlechterung von Gallensteinleiden, wiederauftretende Gallensteinleiden
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Seborrhö, Hautausschlag, Angioödem
- Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse: Endometriumhyperplasie, vulvovaginaler Pruritus
- Untersuchungen: Gewichtsabnahme, erhöhter Blutdruck

Im Zusammenhang mit einer Estrogen/Gestagen-Behandlung wurden weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen berichtet:
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Alopezie, Chloasma, Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura
- wahrscheinliche Demenz bei Frauen im Alter von über 65 Jahren (siehe Abschnitt 4.4).

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 die Erhöhung des Risikos geringer als bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten.
Die Höhe des Risikos ist abhängig von der Anwendungsdauer (siehe Abschnitt 4.4).
Es werden nachfolgend Abschätzungen des absoluten Risikos basierend auf den Ergebnissen der größten randomisierten, placebokontrollierten Studie (WHI-Studie) und der bislang größten Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien dargestellt:

Bislang größte Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien

Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger Anwendung bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

Alter zu Beginn der HRT (Jahre)	**Inzidenz pro 1.000 Nichtanwenderinnen einer HRT über 5 Jahre (50–54 Jahre)***	**Relatives Risiko**	**Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 5 Jahren**
HRT nur mit Estrogen			
50	13,3	1,2	2,7
Kombinierte Therapie mit Estrogen und Gestagen			
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 die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.

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

Alter zu Beginn der HRT (Jahre)	**Inzidenz pro 1.000 Nichtanwenderinnen einer HRT über 10 Jahre (50–59 Jahre)***	**Relatives Risiko**	**Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 10 Jahren**
HRT nur mit Estrogen			
50	26,6	1,3	7,1
Kombinierte Therapie mit Estrogen und Gestagen			
50	26,6	1,8	20,8

* bezogen auf die Ausgangs-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 die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.

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

Altersgruppe (Jahre)	**Inzidenz bei 1.000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren**	**Relatives Risiko (95 % KI)**	**Zusätzliche Fälle bei 1.000 HRT-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren (95 % KI)**

Estrogen-Monotherapie (CEE)			
50 - 79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0)*
Estrogen und Gestagen (CEE+MPA)**			
50 - 79	17	1,2 (1,0 - 1,5)	4 (0 - 9)

* WHI-Studie mit 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
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]).

Ovarialkarzinom
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 Metaanalyse 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- bis 3-Fache erhöht. Das Auftreten eines solchen Ereignisses ist während des ersten Behandlungsjahres wahrscheinlicher als in den Folgejahren (siehe Abschnitt 4.4). Die diesbezüglichen Ergebnisse der WHI-Studien sind im folgenden Abschnitt dargestellt:

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

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

* Studie bei Frauen ohne Uterus

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

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

Kombinierte WHI-Studien - 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 (95 % KI)**
50 - 59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1 - 5)

* Es wurde nicht zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall unterschieden.

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

Bei Überdosierung können Übelkeit und Erbrechen auftreten. Die Behandlung sollte symptomatisch durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen.
ATC-Code: G03FA01

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

Estrogene beugen dem Verlust an Knochenmasse nach der Menopause oder nach der Ovarektomie vor.

Norethisteronacetat
Synthetisches Gestagen mit vergleichbaren Wirkungen wie Progesteron, einem natürlichen weiblichen Sexualhormon. Da Estrogene das Endometriumwachstum fördern, erhöht die ungehinderte Estrogengabe das Risiko für Endometriumhyperplasie und -karzinom. Die Zugabe eines Gestagens reduziert das estrogenbedingte Risiko für Endometriumhyperplasie bei Frauen ohne Hysterektomie deutlich.

Pharmakodynamische Wirkungen
Der Zusatz von Norethisteronacetat verstärkte in klinischen Studien mit Estradiol/Norethisteronacetat die Wirkung von 17ß-Estradiol hinsichtlich einer Linderung der vasomotorischen Beschwerden.

Eine Linderung der Wechseljahresbeschwerden wurde in den ersten Wochen der Behandlung erreicht. Die Behandlung mit ESTRAMON comp ist eine kontinuierlich kombinierte Hormonsubstitutionstherapie, die mit dem Ziel gegeben wird, Abbruchblutungen zu verhindern, die in Verbindung mit einer zyklischen oder sequenziellen Hormonsubstitutionstherapie auftreten. In den Monaten 9 - 12 der Behandlung wurde bei 90 % der Frauen eine Amenorrhö (keine Blutungen oder Schmierblutungen) festgestellt. Blutungen und/oder Schmierblutungen wurden bei 27 % der Frauen in den ersten 3 Behandlungsmonaten und bei 10 % in den Monaten 10 - 12 der Behandlung beobachtet.

Estrogenmangel in der Menopause geht mit einem erhöhten Knochenumsatz und einem Verlust an Knochenmasse einher. Die Wirkung von Estrogenen auf die Knochendichte ist dosisabhängig. Der Schutz ist offenbar so lange wirksam, wie die Behandlung fortgesetzt wird. Nach Beendigung der HRT ist der Verlust an Knochenmasse dem unbehandelter Frauen vergleichbar.

Aus der WHI-Studie und Metaanalysen weiterer Studien geht hervor, dass die aktuelle Anwendung einer HRT, allein oder in Kombination mit einem Gestagen, bei überwiegend gesunden Frauen das Risiko von Hüft-, Wirbelkörper- oder sonstigen osteoporotischen Frakturen reduziert. Eine HRT könnte auch Frakturen bei Frauen mit geringer Knochendichte und/oder nachgewiesener Osteoporose vorbeugen, hierfür liegen jedoch nur begrenzte Erkenntnisse vor.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Die Wirkung von Estradiol/Norethisteronacetat auf die Knochendichte wurde in 2 randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien untersucht, die jeweils 2 Jahre dauerten (n = 327 in einer Studie, davon 47 mit Estradiol/Norethisteronacetat 1 mg/0,5 mg und 48 mit Estradiol/Norethisteronacetat 2 mg/1 mg) behandelt; n = 135 in einer anderen Studie, davon 46 mit Estradiol/Norethisteronacetat 1 mg/0,5 mg behandelt). Alle Frauen erhielten täglich zusätzlich 500 - 1.000 mg Calcium. Estradiol/Norethisteronacetat 1 mg/0,5 mg verhinderte signifikant den Knochendichteverlust in der Lendenwirbelsäule, in der Hüfte, im distalen Radius sowie im Gesamtkörper, im Vergleich zu Frauen, die mit Placebo und zusätzlich Calcium behandelt wurden. Bei früh-postmenopausalen Frauen (1 - 5 Jahre nach der letzten Menstruation), die 2 Jahre mit Estradiol/Norethisteronacetat 1 mg/0,5 mg behandelt wurden, betrug die prozentuale Änderung des Ausgangswertes der Knochenmineraldichte in der Lendenwirbelsäule, im Oberschenkelhals und im femoralen Trochanter entsprechend 4,8 ± 0,6 %, 1,6 ± 0,7 % und 4,3 ± 0,7 % (Mittelwert ± SEM), während mit einer höheren Dosierung in der Kombination 2 mg E2 und 1 mg NETA sich entsprechend Änderungen von 5,4 ± 0,7 %, 2,9 ± 0,8 % und 5,0 ± 0,9 % ergaben. Nach 2-jähriger Behandlung mit Estradiol/Norethisteronacetat 1 mg/0,5 mg bzw. 2 mg/1 mg betrug der prozentuale Anteil an Frauen, deren Knochendichte entweder gleich blieb oder sich erhöhte, 87 % bzw. 91 %. In einer Studie, die mit postmenopausalen Frauen mit einem Durchschnittsalter von 58 Jahren durchgeführt wurde, erhöhte die 2-jährige Behandlung mit Estradiol/Norethisteronacetat 1 mg/0,5 mg die Knochendichte in der Lendenwirbelsäule um 5,9 ± 0,9 %, in der Hüfte um 4,2 ± 1,0 %, am distalen Radius um 2,1 ± 0,6 % und im Gesamtkörper um 3,7 ± 0,6 %.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

17ß-Estradiol
Resorption
Das mikronisierte 17ß-Estradiol wird nach oraler Verabreichung schnell aus dem Gastrointestinalbereich resorbiert.

Verteilung
Es unterliegt einem ausgeprägten First-Pass-Metabolismus in der Leber und anderen Intestinalorganen. Innerhalb von 5 - 8 Stunden werden maximale Plasmakonzentrationen von ca. 35 pg/ml (im Bereich 21 – 52 pg/ml) erreicht. 17ß-Estradiol hat eine Plasmahalbwertszeit von circa 12 - 14 Stunden. 17ß-Estradiol ist an SHBG (37 %) und Albumin (61 %) gebunden, nur ungefähr 1 - 2 % zirkulieren frei.

Biotransformation
Die Metabolisierung von 17ß-Estradiol findet vorwiegend in der Leber und im Darm statt, aber auch in den Zielorganen. Es werden inaktive und wenig aktive Metaboliten, einschließlich Estron, Katecholestrogene und verschiedene Estrogensulfate und Glukuronide gebildet.

Elimination
Estrogene werden mit der Galle ausgeschieden, hydrolisiert und reabsorbiert (enterohepatischer Kreislauf). Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend mit dem Urin in biologisch inaktiver Form.

Norethisteronacetat
Resorption
Nach oraler Verabreichung wird Norethisteronacetat schnell resorbiert und in Norethisteron (NET) umgewandelt.

Verteilung
Es unterliegt einem First-Pass-Metabolismus in der Leber und anderen Intestinalorganen. Innerhalb von 0,5 - 1,5 Stunden werden maximale Plasmakonzentrationen von 3,9 ng/ml (Bereich 1,4 - 6,8 ng/ml) erreicht. NET hat eine terminale Plasmahalbwertszeit von 8 - 11 Stunden. NET ist an SHBG (36 %) und an Albumin (61 %) gebunden.

Biotransformation und Elimination
Die wichtigsten Metaboliten sind Isomere von 5α-Dihydro-NET und von Tetrahydro-NET, die vorwiegend mit dem Urin als Sulfatkonjugate oder Glukuronide ausgeschieden werden.

Pharmakokinetische Untersuchungen bei älteren Frauen wurden nicht durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die akute Toxizität von Estrogenen ist gering. Angesichts der deutlichen Unterschiede zwischen Tierarten und zwischen Tier und Mensch besitzen präklinische Ergebnisse nur einen begrenzten prädiktiven Wert für die Anwendung von Estrogenen beim Menschen.

In tierexperimentellen Untersuchungen zeigten Estradiol und Estradiolvalerat bereits bei relativ niedrigen Dosen einen embryoletalen Effekt; es wurden Missbildungen des Urogenitaltrakts und eine Feminisierung von männlichen Feten beobachtet.

Norethisteron bewirkte wie andere Gestagene eine Virilisierung von weiblichen Feten bei Ratten und Affen. Nach hohen Dosen von Norethisteron wurden embryoletale Wirkungen beobachtet.

Präklinische Daten, die auf konventionellen Studien zur chronischen Toxizität, Genotoxizität und Karzinogenität basieren, ergaben kein besonderes Risiko beim Menschen, das über das in den anderen Abschnitten der Fachinformation diskutierte hinausgeht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
- Lactose-Monohydrat
- Maisstärke
- Copovidon
- Talkum
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug
- Hypromellose
- Hyprolose 2910
- Talkum
- hydriertes Baumwollsamenöl
- Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Filmtabletten sind in durchsichtigen PVC/Al-Blisterpackungen verpackt.

Packungsgrößen
28 und 84 (3x28) Filmtabletten (in Kalenderblisterpackungen mit 28 Tabletten).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

96943.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/DATUM DER VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
12. Juli 2017

Datum der Verlängerung der Zulassung:
20. September 2023

10. STAND DER INFORMATION

April 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig