FACHINFORMATION

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Quelecia Filmtabletten

QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Blisterpackung (28 Filmtabletten) beinhaltet in der folgenden Reihenfolge:

2 dunkelgelbe Tabletten mit 3 mg Estradiolvalerat
5 rosafarbene Tabletten mit 2 mg Estradiolvalerat und 2 mg Dienogest
17 hellgelbe Tabletten mit 2 mg Estradiolvalerat und 3 mg Dienogest
2 braune Tabletten mit 1 mg Estradiolvalerat
2 weiße Tabletten, die keine Wirkstoffe enthalten

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose (nicht mehr als 50 mg pro Tablette)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Runde, beidseitig gewölbte, dunkelgelbe Tabletten mit der Prägung „L“ auf einer Seite und einem Durchmesser von etwa 6 mm.
Runde, beidseitig gewölbte, rosafarbene Tabletten mit der Prägung „L“ auf einer Seite und einem Durchmesser von etwa 6 mm.
Runde, beidseitig gewölbte, hellgelbe Tabletten mit der Prägung „L“ auf einer Seite und einem Durchmesser von etwa 6 mm.
Runde, beidseitig gewölbte, braune Tabletten mit der Prägung „L“ auf einer Seite und einem Durchmesser von etwa 6 mm.
Runde, beidseitig gewölbte, weiße Tabletten mit der Prägung „PL“ auf einer Seite und einem Durchmesser von etwa 6 mm.

KLINISCHE ANGABEN

Anwendungsgebiete

Orale Kontrazeption.

Bei der Entscheidung, Quelecia zu verschreiben, sollten die aktuellen, individuellen Risikofaktoren der einzelnen Frauen, insbesondere im Hinblick auf venöse Thromboembolien (VTE), berücksichtigt werden. Auch sollte das Risiko für eine VTE bei Anwendung von Quelecia mit dem anderer kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KHK) verglichen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Einnahme von Quelecia

Die Tabletten müssen jeden Tag etwa zur gleichen Zeit, falls erforderlich mit etwas Flüssigkeit, in der auf der Packung angegebenen Reihenfolge eingenommen werden. Die Tabletteneinnahme erfolgt durchgehend. Über 28 aufeinander folgende Tage muss täglich eine Tablette eingenommen werden. Mit der jeweils nächsten Packung wird am Tag nach Einnahme der letzten Tablette aus der vorherigen Packung begonnen. Eine Abbruchblutung setzt üblicherweise während der Einnahme der letzten Tabletten einer Blisterpackung ein und kann noch andauern, wenn mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung begonnen wird. Bei einigen Frauen beginnt die Blutung, nachdem die ersten Tabletten aus der neuen Blisterpackung eingenommen wurden.

Beginn der Einnahme von Quelecia

- Keine vorangegangene Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva (im letzten Monat)

Mit der Tabletteneinnahme ist am 1. Tag des natürlichen Zyklus (d.h. am ersten Tag der Menstruationsblutung) zu beginnen.

- Wechsel von einem kombinierten hormonalen Kontrazeptivum (kombinierte orale kontrazeptive Pille/KOK, Vaginalring oder transdermales Pflaster)

Die Einnahme von Quelecia soll am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette (die letzte Tablette, die Wirkstoffe enthält) des vorherigen KOK begonnen werden. Für den Fall, dass ein Vaginalring oder ein transdermales Pflaster angewendet wurde, sollte am Tag der Entfernung begonnen werden.

- Wechsel von einem Gestagenmonopräparat (Minipille, Injektionspräparat, Implantat) oder einem gestagenfreisetzenden Intrauterinpessar (IUP)

Bei vorheriger Einnahme der Minipille kann an jedem beliebigen Tag gewechselt werden. Die Umstellung von einem Implantat oder IUP muss am Tag der Entfernung erfolgen und die Umstellung von einem Injektionspräparat zu dem Zeitpunkt, an dem die nächste Injektion fällig wäre. In jedem Fall ist während der ersten **9 Tage** der Tabletteneinnahme zusätzlich die Anwendung einer nicht hormonalen Verhütungsmethode (Barrieremethode) erforderlich.

- Nach einem Abort im ersten Trimenon

Es kann sofort mit der Einnahme von Quelecia begonnen werden. In diesem Fall sind keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich.

- Nach einer Geburt oder einem Abort im zweiten Trimenon

Zur Anwendung bei stillenden Frauen siehe Abschnitt 4.6.

Die Frauen sollen angewiesen werden, an den Tagen 21 bis 28 nach einer Geburt oder nach einem Abort im zweiten Trimenon mit der Einnahme zu beginnen. Bei einem späteren Einnahmebeginn soll die Frau während der ersten **9 Tage** der Tabletteneinnahme zusätzlich eine Barrieremethode anwenden. Wenn jedoch bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss vor Beginn der KOK-Einnahme eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder die erste Menstruationsblutung von der Frau abgewartet werden.

Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme

Die vergessene Einnahme der (weißen) Placebotabletten kann vernachlässigt werden. Die vergessenen Placebotabletten sollten jedoch verworfen werden, um eine versehentliche Verlängerung des Intervalls zwischen der Einnahme wirkstoffhaltiger Tabletten zu vermeiden.

Die folgenden Hinweise beziehen sich nur auf vergessene wirkstoffhaltige Tabletten:

Wird **innerhalb von 12 Stunden** nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt bemerkt, dass die Einnahme einer Tablette vergessen wurde, muss die Tablette sofort eingenommen werden. Alle darauf folgenden Tabletten sind dann wieder zur gewohnten Zeit einzunehmen. Der kontrazeptive Schutz ist nicht eingeschränkt.

Wenn die Einnahmezeit um **mehr als 12 Stunden** überschritten wurde, ist der Konzeptionsschutz nicht mehr voll gewährleistet. Die Einnahme der vergessenen Tablette sollte so schnell wie möglich nachgeholt werden, **auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten zur gleichen Zeit eingenommen werden**. Die weitere Einnahme der Tabletten erfolgt dann zur gewohnten Zeit.

Abhängig vom Zyklustag, an dem die Einnahme der Tablette vergessen wurde (Details siehe nachfolgende Tabelle), müssen **zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen** (z. B. eine Barriere-Methode wie z. B. ein Kondom) wie nachfolgend beschrieben angewendet werden:

TAG	**Farbe** Gehalt Estradiolvalerat (EV)/Dienogest (DNG)	**Vorgehen, wenn der Einnahmezeitpunkt *einer* Tablette um mehr als 12 Stunden überschritten wurde:**
1 – 2	**Dunkelgelbe Tabletten** (3,0 mg EV)	- Holen Sie die Einnahme der vergessenen Tablette sofort nach und nehmen Sie die darauf folgende Tablette zum gewohnten Zeitpunkt ein (auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten an einem Tag eingenommen werden) - Setzen Sie die Tabletteneinnahme wie gewohnt fort - Wenden Sie **während der nächsten 9 Tage** zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen an
3 - 7	**Rosafarbene Tabletten** (2,0 mg EV + 2,0 mg DNG)	
8 – 17	**Hellgelbe Tabletten** (2,0 mg EV + 3,0 mg DNG)	
18 – 24	**Hellgelbe Tabletten** (2,0 mg EV + 3,0 mg DNG)	- Verwerfen Sie die aktuelle Blisterpackung und beginnen Sie sofort mit der ersten Tablette einer neuen Blisterpackung - Setzen Sie die Tabletteneinnahme wie gewohnt fort - Wenden Sie **während der nächsten 9 Tage** zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen an
25 – 26	**Braune Tabletten** (1,0 mg EV)	- Holen Sie die Einnahme der vergessenen Tablette sofort nach und nehmen Sie die darauf folgende Tablette zum gewohnten Zeitpunkt ein (auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten an einem Tag eingenommen werden) - Es sind keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich
27 - 28	**Weiße Tabletten** (Placebos)	- Verwerfen Sie die vergessene Tablette und setzen Sie die Tabletteneinnahme wie gewohnt fort - Es sind keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich

An einem Tag sollten nicht mehr als zwei Tabletten eingenommen werden.

Wurde der Beginn der Einnahme von Tabletten aus einer neuen Blisterpackung oder die Einnahme von einer oder mehrerer Tabletten an den Tagen 3 – 9 der Blisterpackung vergessen, ist die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht zu ziehen (vorausgesetzt, dass in den vergangenen 7 Tagen Geschlechtsverkehr stattgefunden hat). Das Risiko einer Schwangerschaft ist umso größer, je mehr Tabletten (mit den beiden kombinierten Wirkstoffen an den Tagen 3 – 24) vergessen wurden und je näher diese im Bereich des Intervalls liegen, in dem die wirkstofffreien Tabletten einzunehmen sind.

Bei vergessener Tabletteneinnahme und anschließendem Ausbleiben einer Abbruchblutung am Ende der Blisterpackung / Beginn einer neuen Blisterpackung, sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Verhalten bei gastrointestinalen Störungen
Bei schweren gastrointestinalen Störungen (z. B. Erbrechen oder Durchfall) werden die Wirkstoffe möglicherweise nicht vollständig aufgenommen und zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen sind erforderlich.

Bei Erbrechen in den ersten 3 – 4 Stunden nach der Einnahme einer wirkstoffhaltigen Tablette sollte die nächste Tablette so schnell wie möglich eingenommen werden. Die Einnahme dieser Tablette sollte, wenn möglich, innerhalb von 12 Stunden nach der normalen Einnahmezeit erfolgen. Wenn mehr als 12 Stunden vergangen sind, empfiehlt sich die im Abschnitt 4.2 unter "Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme" genannte Vorgehensweise für vergessene Tabletten. Wenn die Anwenderin nicht von ihrem normalen Einnahmerhythmus abweichen möchte, muss sie die Ersatztablette(n) aus einer anderen Blisterpackung einnehmen.

Zusätzliche Informationen für besondere Anwendergruppen

Kinder und Jugendliche
Es liegen keine Daten für die Anwendung bei Jugendlichen unter 18 Jahren vor.

Geriatrische Patienten
Quelecia ist nach der Menopause nicht indiziert.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen
Quelecia ist für Frauen mit schweren Lebererkrankungen kontraindiziert. Siehe auch Abschnitt 4.3.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen
Estradiolvalerat/Dienogest wurde nicht speziell bei Anwenderinnen mit Nierenfunktionsstörungen getestet.

Art der Anwendung
Zum Einnehmen

Gegenanzeigen

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) dürfen unter den folgenden Bedingungen nicht angewendet werden. Wenn eine dieser Erkrankungen während der KHK-Anwendung zum ersten Mal auftritt, muss das Arzneimittel sofort abgesetzt werden.

- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
  - Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (auch unter Therapie mit Antikoagulanzien) oder VTE in der Vorgeschichte (z. B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [LE])
  - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine venöse Thromboembolie, wie z. B. APC-Resistenz (einschließlich Faktor-V-Leiden), Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel oder Protein-S-Mangel
  - Größere Operationen mit längerer Immobilisierung (siehe Abschnitt 4.4)
  - Hohes Risiko für eine venöse Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4)
- Vorliegen einer oder Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)
  - Arterielle Thromboembolie – bestehende ATE, ATE in der Vorgeschichte (z. B. Myokardinfarkt) oder Erkrankung im Prodromalstadium (z. B. Angina pectoris)
  - Zerebrovaskuläre Erkrankung – bestehender Schlaganfall, Schlaganfall oder prodromale Erkrankung (z. B. transitorische ischämische Attacke [TIA]) in der Vorgeschichte

- Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine arterielle Thromboembolie, wie z. B. Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupusantikoagulans)
- Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte
- Hohes Risiko für eine arterielle Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4) oder eines schwerwiegenden Risikofaktors wie:
  - Diabetes mellitus mit Gefäßschädigung
  - Schwere Hypertonie
  - Schwere Dyslipoproteinämie
- Bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben
- Bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren (benigne oder maligne)
- Bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige maligne Tumoren (z. B. der Genitalorgane oder der Brust)
- Diagnostisch nicht abgeklärte vaginale Blutungen
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Die Eignung von Quelecia sollte mit der Frau besprochen werden, falls eine der im Folgenden aufgeführten Erkrankungen oder Risikofaktoren vorliegt.
Bei einer Verschlechterung oder dem ersten Auftreten einer dieser Erkrankungen oder Risikofaktoren ist der Anwenderin anzuraten, sich an Ihren Arzt zu wenden, um zu entscheiden, ob die Anwendung von Quelecia beendet werden sollte.

Bei vermuteter oder bestätigter Thrombose ist das KHK abzusetzen. Wegen der Teratogenität der antikoagulatorischen Therapie (Kumarine) ist auf geeignete alternative Empfängnisverhütung umzusteigen.

Die nachfolgend genannten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung beruhen hauptsächlich auf den klinischen und epidemiologischen Daten von Ethinylestradiol-haltigen KOKs.

- Kreislauferkrankungen

Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)

Die Anwendung jedes kombinierten hormonalen Kontrazeptivums (KHK) erhöht das Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung. **Arzneimittel, die Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, sind mit dem geringsten Risiko für eine VTE verbunden. Begrenzte Daten legen nahe, dass Estradiolvalerat und Dienogest/Estradiolvalerat Filmtabletten ein Risiko für eine VTE in der gleichen Größenordnung haben könnten. Die Entscheidung, ein anderes Arzneimittel (wie z. B. Quelecia) anzuwenden, das nicht zu denen mit dem geringsten VTE-Risiko gehört, sollte nur nach einem Gespräch mit der Frau getroffen werden. Bei dem Gespräch ist sicherzustellen, dass sie Folgendes versteht:**

- **das Risiko für eine VTE bei Anwendung von Quelecia,**
- **wie ihre vorliegenden individuellen Risikofaktoren dieses Risiko beeinflussen, und**
- **dass ihr Risiko für VTE in ihrem allerersten Anwendungsjahr am höchsten ist.**

Es gibt zudem Hinweise, dass das Risiko erhöht ist, wenn die Anwendung eines KHK nach einer Unterbrechung von 4 oder mehr Wochen wieder aufgenommen wird.

Ungefähr 2 von 10 000 Frauen, die kein KHK anwenden und nicht schwanger sind, erleiden im Verlauf eines Jahres eine VTE. Bei einzelnen Frauen kann das Risiko jedoch in Abhängigkeit von ihren zugrunde liegenden Risikofaktoren bedeutend höher sein (siehe unten).

Epidemiologische Studien mit Frauen, die niedrig dosierte (< 50 µg Ethinylestradiol) kombinierte hormonale Kontrazeptiva anwenden, ergaben, dass im Verlauf eines Jahres bei ca. 6 bis 12 von 10 000 Frauen eine VTE auftritt.

Es wird geschätzt, dass im Verlauf eines Jahres ungefähr 6[1] von 10 000 Frauen, die ein Levonorgestrel-haltiges KHK anwenden, eine VTE erleiden.

Begrenzte epidemiologische Evidenz legt nahe, dass das mit der Anwendung von Estradiolvalerat und Dienogest/Estradiolvalerat Filmtabletten verbundene Risiko für eine VTE in der gleichen Größenordnung sein könnte wie das anderer KHK, einschließlich Levonorgestrel-haltiger KHK.

Die Anzahl an VTE pro Jahr unter niedrig dosierten KHK ist geringer als die erwartete Anzahl während der Schwangerschaft oder in der Zeit nach der Geburt.

VTE verlaufen in 1 – 2 % der Fälle tödlich.

Äußerst selten wurde bei Anwenderinnen von KHK über eine Thrombose in anderen Blutgefäßen berichtet, wie z. B. in Venen und Arterien von Leber, Mesenterium, Nieren oder Retina.

Risikofaktoren für VTE

Das Risiko für venöse thromboembolische Komplikationen bei Anwenderinnen von KHK kann deutlich ansteigen, wenn bei der Anwenderin zusätzliche Risikofaktoren bestehen, insbesondere wenn mehrere Risikofaktoren vorliegen (siehe Tabelle).

Quelecia ist kontraindiziert, wenn bei einer Frau mehrere Risikofaktoren gleichzeitig bestehen, die sie insgesamt einem hohen Risiko für eine Venenthrombose aussetzen (siehe Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass der Anstieg des Risikos das Risiko der Summe der einzelnen Faktoren übersteigt. In diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko für eine VTE in Betracht gezogen werden. Wenn das Nutzen-Risiko-Verhältnis als ungünstig erachtet wird, darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Tabelle: Risikofaktoren für VTE

Risikofaktor	**Anmerkung**
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m²)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig, wenn weitere Risikofaktoren vorliegen.
Längere Immobilisierung, größere Operationen, jede Operation an Beinen oder Hüfte, neurochirurgische Operation oder schweres Trauma Hinweis: Eine vorübergehende Immobilisierung einschließlich einer Flugreise von > 4 Stunden Dauer kann ebenfalls einen Risikofaktor für	In diesen Fällen ist es ratsam, die Anwendung der Tablette (bei einer geplanten Operation mindestens vier Wochen vorher) zu unterbrechen und erst zwei Wochen nach der kompletten Mobilisierung wieder aufzunehmen. Es ist eine andere Verhütungsmethode anzuwenden, um eine ungewollte Schwangerschaft zu verhindern. Eine antithrombotische Therapie muss erwogen werden, wenn Quelecia nicht vorab abgesetzt wurde.

[1] Mittelwert der Spannweite 5 – 7 pro 10 000 Frauenjahre, auf der Grundlage eines relativen Risikos für Levonorgestrel-haltige KHK versus Nichtanwendung von ungefähr 2,3 bis 3,6

eine VTE darstellen, insbesondere bei Frauen mit weiteren Risikofaktoren.	
Familiäre Vorbelastung (jede venöse Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, z. B. jünger als 50 Jahre).	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird.
Andere Erkrankungen, die mit einer VTE verknüpft sind.	Krebs, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisch-urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellkrankheit
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre

Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen und oberflächlicher Thrombophlebitis bezüglich des Beginns oder Fortschreitens einer Venenthrombose.

Das erhöhte Risiko einer Thromboembolie in der Schwangerschaft und insbesondere während der 6-wöchigen Dauer des Wochenbetts muss berücksichtigt werden (Informationen zur „Schwangerschaft und Stillzeit“ siehe Abschnitt 4.6).

Symptome einer VTE (tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie)

Beim Auftreten von Symptomen ist den Anwenderinnen anzuraten, unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen und das medizinische Fachpersonal darüber zu informieren, dass sie ein KHK anwenden.

Bei einer tiefen Beinvenenthrombose (TVT) können folgende Symptome auftreten:
- unilaterale Schwellung des Beins und/oder Fußes oder entlang einer Beinvene;
- Schmerz oder Druckschmerz im Bein, der möglicherweise nur beim Stehen oder Gehen bemerkt wird,
- Erwärmung des betroffenen Beins; gerötete oder entfärbte Haut am Bein.

Bei einer Lungenembolie (LE) können folgende Symptome auftreten:
- plötzliches Auftreten unerklärlicher Kurzatmigkeit oder schnellen Atmens;
- plötzlich auftretender Husten, möglicherweise in Verbindung mit Hämoptyse;
- stechender Brustschmerz;
- starke Benommenheit oder Schwindelgefühl;
- schneller oder unregelmäßiger Herzschlag.

Einige dieser Symptome (z. B. „Kurzatmigkeit“, „Husten“) sind unspezifisch und können als häufiger vorkommende und weniger schwerwiegende Ereignisse fehlinterpretiert werden (z. B. als Atemwegsinfektionen).

Andere Anzeichen für einen Gefäßverschluss können plötzlicher Schmerz sowie Schwellung und leicht bläuliche Verfärbung einer Extremität sein.

Tritt der Gefäßverschluss im Auge auf, können die Symptome von einem schmerzlosen verschwommenen Sehen bis zu einem Verlust des Sehvermögens reichen. In manchen Fällen tritt der Verlust des Sehvermögens sehr plötzlich auf.

Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)

Epidemiologische Studien haben die Anwendung von KHK mit einem erhöhten Risiko für arterielle Thromboembolie (Myokardinfarkt) oder apoplektischen Insult (z. B. transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall) in Verbindung gebracht. Arterielle thromboembolische Ereignisse können tödlich verlaufen.

Risikofaktoren für ATE

Das Risiko für arterielle thromboembolische Komplikationen oder einen apoplektischen Insult bei Anwenderinnen von KHK erhöht sich bei Frauen, die Risikofaktoren aufweisen (siehe Tabelle). Quelecia ist kontraindiziert bei Frauen, die einen schwerwiegenden oder mehrere Risikofaktoren für eine ATE haben, die sie einem hohen Risiko für eine Arterienthrombose aussetzen (siehe Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass der Anstieg des Risikos das Risiko der Summe der einzelnen Faktoren übersteigt. In diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko betrachtet werden. Bei Vorliegen eines ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Tabelle: Risikofaktoren für ATE

Risikofaktor	**Anmerkung**
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre
Rauchen	Frauen ist anzuraten, nicht zu rauchen, wenn Sie ein KHK anwenden möchten. Frauen über 35 Jahren, die weiterhin rauchen, ist dringend zu empfehlen, eine andere Verhütungsmethode anzuwenden.
Hypertonie	
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m²)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig bei Frauen mit zusätzlichen Risikofaktoren.
Familiäre Vorbelastung (jede arterielle Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, d. h. jünger als 50 Jahre).	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird.
Migräne	Ein Anstieg der Häufigkeit oder des Schweregrads der Migräne während der Anwendung von KHK (die einem zerebrovaskulären Ereignis vorausgehen kann) kann ein Grund für ein sofortiges Absetzen sein.
Andere Erkrankungen, die mit unerwünschten Gefäßereignissen verknüpft sind.	Diabetes mellitus, Hyperhomocysteinämie, Erkrankung der Herzklappen und Vorhofflimmern, Dyslipoproteinämie und systemischer Lupus erythematodes.

Symptome einer ATE

Beim Auftreten von Symptomen ist den Frauen anzuraten, unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen und das medizinische Fachpersonal darüber zu informieren, dass sie ein KHK anwenden.

Bei einem apoplektischen Insult können folgende Symptome auftreten:
- plötzliches Taubheitsgefühl oder Schwäche in Gesicht, Arm oder Bein, besonders auf einer Körperseite;
- plötzliche Gehschwierigkeiten, Schwindelgefühl, Gleichgewichtsverlust oder Koordinationsstörungen;
- plötzliche Verwirrtheit, Sprech- oder Verständnisschwierigkeiten;
- plötzliche Sehstörungen in einem oder beiden Augen;
- plötzliche, schwere oder länger anhaltende Kopfschmerzen unbekannter Ursache;
- Verlust des Bewusstseins oder Ohnmacht mit oder ohne Krampfanfall.

Vorübergehende Symptome deuten auf eine transitorische ischämische Attacke (TIA) hin.

Bei einem Myokardinfarkt (MI) können folgende Symptome auftreten:
- Schmerz, Unbehagen, Druck, Schweregefühl, Enge- oder Völlegefühl in Brust, Arm oder unterhalb des Sternums;

- in den Rücken, Kiefer, Hals, Arm, Magen ausstrahlende Beschwerden;
- Völlegefühl, Indigestion oder Erstickungsgefühl;
- Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen oder Schwindelgefühl;
- extreme Schwäche, Angst oder Kurzatmigkeit;
- schnelle oder unregelmäßige Herzschläge.

- Tumoren

In einigen epidemiologischen Untersuchungen wurde über ein erhöhtes Zervixkarzinom-Risiko bei Langzeitanwendung von KOKs (> 5 Jahre) berichtet. Kontrovers diskutiert wird nach wie vor, in welchem Ausmaß dieses Ergebnis durch das Sexualverhalten und andere Faktoren wie eine Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV) beeinflusst wurde.

Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien hat ein leicht erhöhtes relatives Brustkrebsrisiko (RR = 1,24) bei Frauen ergeben, die aktuell KOKs anwenden. Das erhöhte Risiko geht innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen des KOK allmählich wieder zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die Anzahl zusätzlicher Brustkrebserkrankungen bei Anwenderinnen von KOKs oder solchen, die früher KOKs eingenommen haben, gering im Vergleich zum Gesamtrisiko an Brustkrebs zu erkranken. Ein Kausalzusammenhang wurde mit diesen Studien nicht bewiesen. Das beobachtete erhöhte Risiko kann an einer früheren Diagnose des Brustkrebses bei KOK-Anwenderinnen, den biologischen Wirkungen von KOKs oder einer Kombination beider Faktoren liegen. Brustkrebs, der bei Frauen diagnostiziert wird, die irgendwann einmal ein KOK verwendet haben, scheint klinisch weniger weit fortgeschritten zu sein als Krebs bei Frauen, die noch nie ein KOK verwendet haben.

In seltenen Fällen sind bei Anwenderinnen von KOKs gutartige und noch seltener bösartige Lebertumoren beobachtet worden. In Einzelfällen führten diese Tumoren zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen.
Wenn starke Oberbauchbeschwerden, eine Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominellen Blutung bei Frauen auftreten, die KOKs einnehmen, sollte ein Lebertumor in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden.

- Hepatitis C

In klinischen Studien mit dem Kombinationsregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin gegen das Hepatitis C-Virus (HCV) trat eine Erhöhung der ALT um mehr als das 5fache der oberen Norm (ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die Ethinylestradiol-haltige Arzneimittel, wie z. B. KHK, anwandten. Zudem wurden bei Behandlung mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Erhöhungen der ALT bei Anwenderinnen von Ethinylestradiol-haltigen Arzneimitteln beobachtet.
Bei Frauen, die Arzneimittel mit anderen Estrogenen als Ethinylestradiol wie 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 4.5.

- Sonstige Erkrankungen

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

Obwohl bei vielen Frauen, die KOKs einnehmen, ein geringer Blutdruckanstieg berichtet wurde, sind klinisch relevante Blutdruckerhöhungen selten. Wenn sich jedoch bei Anwendung eines KOK eine anhaltende, klinisch relevante Hypertonie entwickelt, muss das Kontrazeptivum abgesetzt und die

Hypertonie ärztlich behandelt werden. Wenn es angemessen erscheint, kann die Einnahme des KOK wieder begonnen werden, sobald sich die Blutdruckwerte unter der antihypertensiven Therapie normalisiert haben.

Die folgenden Erkrankungen sollen Berichten zufolge sowohl in der Schwangerschaft als auch unter Anwendung eines KOK auftreten bzw. sich verschlechtern. Jedoch konnte ein Zusammenhang mit der Anwendung von KOKs nicht bewiesen werden: Ikterus und/oder Pruritus in Zusammenhang mit Cholestase; Gallensteinbildung; Porphyrie; systemischer Lupus erythematodes; hämolytisch-urämisches Syndrom; Sydenham-Chorea; Herpes gestationis; Otosklerose-bedingte Schwerhörigkeit.

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

Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können eine Unterbrechung der Anwendung des KOK erforderlich machen, bis sich die Leberfunktionswerte wieder normalisiert haben. Auch ein Rezidiv eines in einer vorausgegangenen Schwangerschaft oder während einer früheren Anwendung von steroidalen Geschlechtshormonen aufgetretenen cholestatischen Ikterus macht das Absetzen von KOKs erforderlich.

Obwohl KOKs einen Einfluss auf die periphere Insulinresistenz und Glucosetoleranz haben können, liegen keine Hinweise auf die Notwendigkeit einer Änderung der Therapieregime bei Diabetikerinnen vor, die niedrig dosierte KOKs anwenden (mit < 0,05 mg Ethinylestradiol). Diabetikerinnen müssen jedoch sorgfältig überwacht werden während sie KOKs einnehmen, insbesondere in der ersten Zeit der Anwendung eines KOK.

Bei Anwendung von KOKs wurde über eine Verschlechterung endogener Depressionen, Epilepsie, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa berichtet.

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.

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

Estrogene können eine Flüssigkeitsretention verursachen und aus diesem Grund müssen Patientinnen mit einer Herz- oder Nierenfunktionsstörung sorgfältig beobachtet werden. Patientinnen mit einer terminalen Niereninsuffizienz sollten engmaschig beobachtet werden, da nach der Anwendung von Quelecia die Menge des zirkulierenden Estrogens erhöht sein kann.

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Quelecia muss eine vollständige Anamnese (inklusive Familienanamnese) erhoben und eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Der Blutdruck sollte gemessen und eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden, die sich an den Gegenanzeigen (siehe Abschnitt 4.3) und Warnhinweisen (siehe Abschnitt 4.4) orientiert. Es ist wichtig, die Frau auf die Informationen zu venösen und arteriellen Thrombosen hinzuweisen, einschließlich des Risikos von Quelecia im Vergleich zu anderen KHK, die Symptome einer VTE und ATE, die bekannten Risikofaktoren und darauf, was im Falle einer vermuteten Thrombose zu tun ist.

Die Anwenderin ist zudem anzuweisen, die Packungsbeilage sorgfältig zu lesen und die darin gegebenen Ratschläge zu befolgen. Die Häufigkeit und Art der Untersuchungen sollte den gängigen Untersuchungsleitlinien entsprechen und individuell auf die Frau abgestimmt werden.

Die Anwenderinnen sind darüber aufzuklären, dass hormonale Kontrazeptiva nicht vor HIV-Infektionen (AIDS) und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten schützen.

Verminderte Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von KOKs kann beispielsweise in folgenden Fällen herabgesetzt sein: wenn wirkstoffhaltige Tabletten vergessen wurden (Abschnitt 4.2), bei gastrointestinalen Beschwerden (Abschnitt 4.2) während der Einnahme wirkstoffhaltiger Tabletten oder wenn gleichzeitig bestimmte andere Arzneimittel eingenommen werden (Abschnitt 4.5).

Zykluskontrolle

Bei allen KOKs kann es, insbesondere in den ersten Monaten der Anwendung, zu unregelmäßigen Blutungen (Schmier- oder Durchbruchblutungen) kommen. Eine diagnostische Abklärung dieser Zwischenblutungen ist deshalb erst nach einer Anpassungsphase von ungefähr drei Zyklen sinnvoll.

Basierend auf den Angaben in Patientinnentagebüchern aus einer vergleichenden klinischen Studie lag der Anteil der Frauen, die während eines Zyklus Zwischenblutungen hatten, bei 10 – 18 % unter den Anwenderinnen von Estradiolvalerat und Dienogest/Estradiolvalerat Filmtabletten.

Bei den Anwenderinnen von Estradiolvalerat und Dienogest/Estradiolvalerat Filmtabletten kann Amenorrhoe auftreten, obwohl sie nicht schwanger sind. Gemäß den Angaben in Patientinnentagebüchern tritt eine Amenorrhoe in ungefähr 15 % der Zyklen auf.

Wenn Quelecia wie unter Abschnitt 4.2 beschrieben eingenommen wurde, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wenn die Einnahme von Quelecia vor der ersten ausgebliebenen Entzugsblutung nicht vorschriftsmäßig erfolgt ist oder in zwei aufeinander folgenden Zyklen die Entzugsblutung ausgeblieben ist, muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden, bevor die Anwendung von Quelecia fortgesetzt wird.

Bei anhaltenden unregelmäßigen Blutungen oder beim Auftreten von Blutungsunregelmäßigkeiten bei bislang regelmäßigen Zyklen sollten nichthormonale Ursachen in Betracht gezogen und entsprechende diagnostische Maßnahmen ergriffen werden, um eine maligne Erkrankung oder eine Schwangerschaft auszuschließen. Dies kann auch eine Kürettage beinhalten.

<u>Quelecia enthält Lactose</u>
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 50 mg Lactose pro Tablette. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hinweis: Die Informationen zur Verschreibung der jeweiligen Arzneimittel sollten auf mögliche Wechselwirkungen hin überprüft werden.

Interaktionsstudien wurden nur an Erwachsenen durchgeführt.

Die folgenden Wechselwirkungen sind in der Literatur für kombinierte orale Kontrazeptiva im Allgemeinen beschrieben oder wurden in klinischen Studien mit Estradiolvalerat und Dienogest/Estradiolvalerat Filmtabletten untersucht.

- **Wirkung anderer Arzneimittel auf Quelecia**

Es können Wechselwirkungen mit Arzneimitteln auftreten, die mikrosomale Enzyme induzieren. Dies kann eine erhöhte Clearance von Sexualhormonen zur Folge haben und zu Durchbruchblutungen und / oder kontrazeptivem Versagen führen.

Vorgehensweise
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.

Kurzzeitige Behandlung
Frauen, die mit Leberenzym-induzierenden Arzneimitteln behandelt werden, sollten vorübergehend eine Barrieremethode oder eine andere Verhütungsmethode zusätzlich zu dem KOK anwenden. Die Barrieremethode muss während der gesamten Dauer der gleichzeitigen Anwendung der Arzneimittel und bis zu 28 Tage nach Absetzen der Behandlung verwendet werden. Wenn eines dieser Arzneimittel auch dann noch weiter eingenommen werden muss, wenn eine Blisterpackung des KOK aufgebraucht ist, sollte direkt ohne das übliche einnahmefreie Intervall mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung des KOK begonnen werden.

Langzeitbehandlung
Bei Frauen, die längerfristig mit Leberenzym-induzierenden Wirkstoffen behandelt werden, wird die Anwendung einer anderen zuverlässigen, nichthormonalen Verhütungsmethode empfohlen.

Substanzen, die die Clearance von KOK erhöhen (verminderte Wirksamkeit von KOKs durch Enzyminduktion) wie z. B.:
Barbiturate, Bosentan, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Rifampicin und die zur Behandlung einer HIV-Infektion verwendeten Arzneimittel Ritonavir, Nevirapin und Efavirenz und möglicherweise auch Felbamat, Griseofulvin, Oxcarbazepin, Topiramat und Produkte, die das pflanzliche Heilmittel Johanniskraut (Hypericum perforatum) enthalten.

In einer klinischen Studie führte Rifampicin als starker Cytochrom-P450 (CYP)3A4-Induzierer zu einem signifikanten Absinken der Steady-State-Konzentrationen und der systemischen Exposition von Dienogest und Estradiol. Die AUC (0 – 24 h) von Dienogest und Estradiol im Steady-State waren um 83 % beziehungsweise 44 % abgefallen.

Substanzen mit unterschiedlicher Wirkung auf die Clearance von KOKs:
Viele HIV/HCV-Proteaseinhibitoren und nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer können bei gleichzeitiger Verabreichung mit KOKs die Plasmakonzentrationen von Estrogenen und Gestagenen erhöhen oder senken. Diese Veränderungen können in einigen Fällen klinisch relevant sein.

Daher sollten die Fachinformationen der gleichzeitig verordneten HIV/HCV-Arzneimittel auf mögliche Wechselwirkungen und damit verbundene Empfehlungen überprüft werden. Im Zweifel sollte von Frauen während einer Therapie mit Proteaseinhibitoren oder nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern eine zusätzliche Barrieremethode zur Empfängnisverhütung verwendet werden.

Substanzen, die die Clearance von KOKs verringern (Enzyminhibitoren):
Dienogest ist ein Substrat des Cytochrom P450 (CYP)3A4.

Die klinische Bedeutsamkeit von möglichen Interaktionen mit Enzyminhibitoren ist unbekannt.

Die gleichzeitige Verabreichung von starken CYP3A4-Inhibitoren kann die Plasmakonzentrationen des Estrogens oder des Gestagens oder beider erhöhen.

Die gleichzeitige Verabreichung des starken CYP3A4-Enzym-Inhibitors Ketoconazol führte zu einer 2,9-fachen (für Dienogest) bzw. 1,6-fachen (für Estradiol) Erhöhung der AUC (0 – 24 h) im Steady State. Die gleichzeitige Verabreichung des mittelstarken Inhibitors Erythromycin führte zu einer 1,6-fachen (für Dienogest) bzw. 1,3-fachen (für Estradiol) Erhöhung der AUC (0 – 24 h) im Steady State.

- **Wirkung von Quelecia auf andere Arzneimittel**

Orale Kontrazeptiva können die Metabolisierung anderer Wirkstoffe beeinflussen. Entsprechend können Plasma- und Gewebekonzentrationen entweder erhöht (z. B. Ciclosporin) oder erniedrigt (z. B. Lamotrigin) werden.

Die Pharmakokinetik von Nifedipin wurde durch die gleichzeitige Anwendung von 2 mg Dienogest + 0,03 mg Ethinylestradiol nicht beeinträchtigt. Auf diese Weise wurden die Ergebnisse von in-vitro-Studien bestätigt, die zeigen, dass eine Hemmung von CYP-Enzymen durch Estradiolvalerat und Dienogest/Estradiolvalerat bei therapeutischen Dosen unwahrscheinlich ist.

Sonstige Wechselwirkungen

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

Direkt wirkende antivirale Arzneimittel (DAAs) und Arzneimittel, die andere Estrogene als Ethinylestradiol enthalten, wie z. B. Estradiol
Bei Frauen, die Arzneimittel mit anderen Estrogenen als Ethinylestradiol, 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).

Laboruntersuchungen

Die Anwendung von steroidalen Kontrazeptiva kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen, u. a. die biochemischen Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion sowie die Plasmaspiegel von (Träger-)Proteinen, z. B. des kortikosteroidbindenden Globulins und der Lipid-/Lipoprotein-Fraktionen, die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels sowie die Gerinnungs- und Fibrinolyseparameter. Im Allgemeinen bleiben diese Veränderungen jedoch innerhalb des Normbereichs.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Quelecia darf während einer Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Falls unter der Einnahme von Quelecia eine Schwangerschaft eintritt, muss die weitere Einnahme sofort beendet werden. In umfangreichen epidemiologischen Untersuchungen mit KOKs, die Ethinylestradiol enthalten, fand sich jedoch weder ein erhöhtes Risiko für Missbildungen bei Kindern, deren Mütter vor der Schwangerschaft KOKs eingenommen hatten, noch eine teratogene Wirkung bei

versehentlicher Einnahme von KOKs in der Schwangerschaft. Tierstudien weisen nicht auf ein reproduktionstoxikologisches Risiko hin (siehe Abschnitt 5.3).

Das erhöhte VTE-Risiko in der Zeit nach der Geburt sollte vor der erneuten Anwendung von Quelecia nach einer Anwendungspause bedacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Stillzeit
KOKs können die Laktation beeinflussen, da sie die Menge der Muttermilch vermindern und ihre Zusammensetzung verändern können. Daher wird die Anwendung von KOKs generell nicht empfohlen, solange eine Mutter ihr Kind nicht vollständig abgestillt hat. Geringe Mengen der kontrazeptiven Steroide und/oder ihrer Metaboliten können in die Muttermilch ausgeschieden werden. Diese Mengen könnten das Kind beeinträchtigen.

Fertilität
Quelecia ist indiziert für die Verhinderung der Schwangerschaft. Zu Informationen über die Rückkehr der Fruchtbarkeit siehe Abschnitt 5.1.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Es wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bei Anwenderinnen von KOKs beobachtet.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die bei der Anwendung von Estradiolvalerat und Dienogest/Estradiolvalerat Filmtabletten als Kontrazeptivum oder zur Behandlung starker Menstruationsblutungen ohne organische Ursache bei Frauen, die eine orale Kontrazeption wünschen, am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Akne, Brustbeschwerden, Kopfschmerzen, Zwischenblutungen, Übelkeit und Gewichtszunahme.

Schwerwiegende Nebenwirkungen sind arterielle und venöse Thromboembolien, die in Abschnitt 4.4 beschrieben sind.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
In der nachfolgenden Tabelle wurden die Nebenwirkungen nach MedDRA-Systemorganklassen (MedDRA SOCs) kategorisiert. Der geeignetste MedDRA-Begriff (Version 12.0) wurde verwendet, um eine bestimmte Nebenwirkung zu beschreiben. Synonyme oder in Zusammenhang stehende Erkrankungen sind nicht aufgeführt, sollten aber auch berücksichtigt werden. Die Häufigkeiten basieren auf Daten klinischer Studien. Die Nebenwirkungen wurden in fünf klinischen Phase-III-Studien erfasst (N = 2 266 fertile Frauen, N = 264 Frauen mit dysfunktionellen uterinen Blutungen ohne organische Ursache, die eine orale Kontrazeption wünschten) und zumindest möglicherweise mit der Anwendung von Estradiolvalerat und Dienogest/Estradiolvalerat Filmtabletten in einen kausalen Zusammenhang gebracht. Alle Nebenwirkungen, die unter „Selten“ angegeben sind, traten bei ein bis zwei Probandinnen auf, was < 0,1 % entspricht.

N = 2 530 Frauen (100,0 %)

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	**Häufig (≥ 1/100, < 1/10)**	**Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)**	**Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Pilzinfektion, mykotische vulvovaginale Infektion[1], vaginale Infektion	Candidiasis, oraler Herpes, PID (Unterleibsentzündung), vermutetes okuläres Histoplasmose-Syndrom, Tinea versicolor, Harnwegsinfektion, bakterielle Vaginitis
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		verstärkter Appetit	Flüssigkeitsretention, Hypertriglyceridämie
Psychiatrische Erkrankungen		Depression/depressive Verstimmung, emotionale Störung[2], Schlaflosigkeit, verminderte Libido[3], psychische Störung, Stimmungswechsel[4]	Aggression, Angst, Dysphorie, verstärkte Libido, Nervosität, Alptraum, Unruhe, Schlafstörung, Stress
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen[5]	Benommenheit, Migräne[6]	Aufmerksamkeitsstörung, Parästhesie, Vertigo
Augenerkrankungen			Kontaktlinsenunverträglich-keit, trockene Augen, Augenschwellung
Herzerkrankungen			Myokardinfarkt, Palpitationen
Gefäßerkrankungen		Hitzewallung, Hypertonie	blutende Varizen, venöse Thromboembolie (VTE), arterielle Thromboembolie (ATE), Hypotonie, Thrombophlebitis, Venenschmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts	Abdominale Schmerzen[7], Übelkeit	Diarrhoe, Erbrechen	Obstipation, Mundtrockenheit, Dyspepsie, gastroösophageale Refluxerkrankung
Leber- und Gallenerkrankungen		Anstieg der Leberenzyme[8]	fokal noduläre Hyperplasie der Leber, chronische Cholezystitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Akne[9]	Alopezie, Hyperhidrosis, Pruritus[10], Hautausschlag[11]	allergische Hautreaktion[12], Chloasma, Dermatitis, Hirsutismus, Hypertrichose, Neurodermitis, Pigmentationsstörung, Seborrhoe, Hauterkrankung[13]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen		Muskelkrämpfe	Rückenschmerzen, Kieferschmerzen, Schweregefühl
Erkrankungen der Nieren- und Harnwege			Schmerzen im Bereich des Harntrakts

Systemorganklasse	**Häufig (≥ 1/100, < 1/10)**	**Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)**	**Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)**
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Amenorrhoe, Brustbeschwerden[14], Dysmenorrhoe, Zwischenblutungen (Metrorrhagie)[15]	Brustvergrößerung[16], Gewebsveränderun-gen in der Brust, Zervixdysplasie, dysfunktionelle uterine Blutungen, Dyspareunie, fibrozystische Brustveränderungen, Menorrhagie, Menstruationsstörungen, Ovarialzysten, Unterbauch-schmerzen, prämenstruelles Syndrom, Uterusleiomyom, Uteruskrämpfe, uterine/vaginale Blutungen einschließlich Schmierblutung[17], vaginaler Ausfluss, vulvovaginale Trockenheit	Ungewöhnliche Abbruchblutungen, benigne Brustneoplasien, Mamma-Karzinom in situ, Brustzysten, Brustsekretion, zervikale Polypen, zervikales Erythem, koitale Blutungen, Galaktorrhoe, genitaler Ausfluss, Hypomenorrhoe, verspätete Menstruation, rupturierte Ovarialzyste, Vaginalgeruch, vulvovaginales Brennen, vulvovaginale Beschwerden
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Lymphadenopathie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Asthma, Dyspnoe, Epistaxis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit, Reizbarkeit, Ödeme[18]	Schmerzen im Brustkorb, Unwohlsein, Pyrexie
Untersuchungen	Gewichtszunahme	Gewichtsabnahme, Blutdruckveränderungen[19]	pathologischer Zervixabstrich

[1] einschließlich vulvovaginaler Candidiasis und identifizierter zervikaler Pilzproben
[2] einschließlich Weinen und Affektlabilität
[3] einschließlich Libidoverlust
[4] einschließlich Stimmungsänderungen und Stimmungsschwankungen
[5] einschließlich Spannungskopfschmerz und Sinuskopfschmerz
[6] einschließlich Migräne mit Aura und Migräne ohne Aura
[7] einschließlich abdominaler Distension, oberer Abdominalschmerz und unterer Abdominalschmerz
[8] einschließlich Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht und Gamma-Glutamyltransferase erhöht
[9] einschließlich pustulöser Akne
[10] einschließlich generalisiertem Pruritus und juckendem Hautausschlag
[11] einschließlich fleckigem Ausschlag
[12] einschließlich allergischer Dermatitis und Urtikaria
[13] einschließlich Spannen der Haut
[14] einschließlich Brustschmerzen, Brustempfindlichkeit, Erkrankungen und Schmerzen der Brustwarzen
[15] einschließlich unregelmäßiger Menstruation
[16] einschließlich Brustschwellung

[17] einschließlich vaginaler Hämorrhagie, genitaler Hämorrhagie und uteriner Hämorrhagie
[18] einschließlich peripherer Ödeme
[19] einschließlich erhöhtem Blutdruck und erniedrigtem Blutdruck

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
Bei Anwenderinnen von KHK 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.

Das Auftreten von Amenorrhoe und Zwischenblutungen, basierend auf den Angaben in Patientinnentagebüchern, ist in Abschnitt 4.4 „Zykluskontrolle" zusammengefasst.

Bei Anwenderinnen von KOKs wurde über die folgenden schweren unerwünschten Ereignisse berichtet, die in Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung" erläutert werden:

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

Andere Erkrankungen
- Erythema nodosum, Erythema multiforme;
- Brustsekretion;
- Hypertonie;
- Auftreten oder Verschlechterung von Erkrankungen, für die ein Zusammenhang mit der Einnahme von KOKs nicht eindeutig nachgewiesen ist: Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Epilepsie, Migräne, Uterusmyome, Porphyrie, systemischer Lupus erythematodes, Herpes gestationis, Sydenham-Chorea, hämolytisch-urämisches Syndrom, cholestatischer Ikterus;
- bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogen zugeführte Estrogene Symptome eines Angioödems auslösen oder verschlimmern;
- akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können die Unterbrechung der Einnahme von KOKs erforderlich machen, bis sich die Leberfunktionswerte wieder normalisiert haben;
- Chloasma;
- Überempfindlichkeit (inklusive Symptomen wie z.B. Hautauschlag, Urtikaria).

Wechselwirkungen
Durchbruchblutungen und/oder Versagen der kontrazeptiven Wirkung können aufgrund von Wechselwirkungen von KOKs 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.

Überdosierung

Es liegen keine Berichte über schwerwiegende schädliche Wirkungen einer Überdosierung vor. Folgende Symptome können auftreten, wenn eine Überdosis wirkstoffhaltiger Tabletten eingenommen

wurde: Übelkeit, Erbrechen und bei jungen Mädchen leichte vaginale Blutungen. Es gibt kein Antidot und die weitere Behandlung erfolgt symptomatisch.

PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Estrogene, Sequenzialpräparate

ATC-Code: G03AB08

In klinischen Studien, die mit Estradiolvalerat und Dienogest/Estradiolvalerat Filmtabletten in der Europäischen Union und in den USA/Kanada durchgeführt wurden, wurden folgende Pearl-Indices berechnet:

Pearl-Index (Alter 18 – 50 Jahre):
Methodenversagen: 0,42 (oberer Grenzwert 95 % KI 0,77)
Anwendungsfehler und Methodenversagen: 0,79 (oberer Grenzwert 95 % KI 1,23)

Pearl-Index (Alter 18 – 35 Jahre):
Methodenversagen: 0,51 (oberer Grenzwert 95 % KI 0,97)
Anwendungsfehler und Methodenversagen: 1,01 (oberer Grenzwert 95 % KI 1,59)

Die kontrazeptive Wirkung von KOKs beruht auf dem Zusammenwirken verschiedener Faktoren, wobei die Ovulationshemmung, die Veränderung des zervikalen Sekrets und Endometriumsveränderungen als die wichtigsten anzusehen sind.

In einer Ovulationshemmstudie über 3 Zyklen führte die Anwendung von Estradiolvalerat und Dienogest/Estradiolvalerat Filmtabletten zu einer Unterdrückung der follikulären Entwicklung in der Mehrzahl der Frauen. Die ovarielle Aktivität kehrte im Zyklus nach der Einnahme wieder zu Werten vor der Einnahme zurück.

Das in Quelecia enthaltene Estrogen ist Estradiolvalerat, ein Ester des natürlich beim Menschen vorkommenden 17ß-Estradiols (1 mg Estradiolvalerat entspricht 0,76 mg 17ß-Estradiol). Dieses Estrogen unterscheidet sich von den Estrogenen Ethinylestradiol oder dessen Prodrug Mestranol, die in anderen KOKs verwendet werden, durch die fehlende Ethinylgruppe in der 17-alpha-Position.

Dienogest ist ein 19-Nortestosteron-Derivat ohne androgene Aktivität, sondern eher mit einer antiandrogenen Aktivität, die etwa einem Drittel der Aktivität des Cyproteronacetats entspricht. Dienogest bindet an den Progesteron-Rezeptor im menschlichen Uterus mit nur 10 % der relativen Affinität des Progesterons. Trotz seiner geringen Affinität zum Progesteron-Rezeptor, hat Dienogest in vivo einen starken gestagenen Effekt. Dienogest hat keine signifikanten androgenen, mineralokortikoiden oder glukokortikoiden Eigenschaften in vivo.

Eine histologische Untersuchung des Endometriums bei einer Untergruppe der Frauen (n=218) in einer klinischen Studie nach 20 Behandlungszyklen ergab keine anormalen Befunde.

Pharmakokinetische Eigenschaften

- **Dienogest**

Resorption

Dienogest wird nach oraler Gabe rasch und nahezu vollständig resorbiert. Nach oraler Gabe der Tablette mit 2 mg Estradiolvalerat + 3 mg Dienogest werden maximale Serumkonzentrationen von

90,5 ng/ml nach etwa 1 Stunde erreicht. Die Bioverfügbarkeit beträgt circa 91 %. Die Pharmakokinetik von Dienogest ist dosisproportional im Bereich von 1 bis 8 mg.

Gleichzeitige Nahrungsaufnahme hat keinen klinisch relevanten Effekt auf die Menge und das Ausmaß der Dienogest-Resorption.

Verteilung

Ein relativ hoher Anteil von 10 % des zirkulierenden Dienogest liegt in freier Form vor, während circa 90 % unspezifisch an Albumin gebunden sind. Dienogest bindet nicht an die spezifischen Transportproteine SHBG und CBG. Nach intravenöser Gabe von 85 µg ^{3}H-Dienogest beträgt das Verteilungsvolumen im Steady-State ($V_{d,ss}$) von Dienogest 46 l.

Biotransformation

Dienogest wird fast vollständig über die bekannten Wege des Steroidmetabolismus (Hydroxylierung, Konjugation), hauptsächlich durch CYP3A4, abgebaut. Die pharmakologisch inaktiven Metaboliten werden sehr schnell aus dem Plasma eliminiert, mit dem Ergebnis, dass Dienogest als Hauptanteil im Plasma etwa 50 % der zirkulierenden, von Dienogest abgeleiteten Verbindungen ausmacht. Die Gesamt-Clearance nach intravenöser Gabe von ^{3}H-Dienogest lag bei 5,1 l/h.

Elimination

Die Plasmahalbwertzeit von Dienogest liegt bei circa 11 Stunden. Dienogest wird weitestgehend metabolisiert und nur 1 % des Wirkstoffs wird unverändert ausgeschieden. Nach oraler Gabe von 0,1 mg/kg ist das Verhältnis von renaler zu fäkaler Exkretion etwa 3:1. Nach oraler Gabe werden 42 % der Dosis innerhalb der ersten 24 Stunden und 63 % innerhalb von 6 Tagen über die Nieren ausgeschieden. Über Urin und Fäzes werden nach 6 Tagen insgesamt 86 % der Dosis ausgeschieden.

Steady-State-Bedingungen

Die Pharmakokinetik von Dienogest wird nicht durch den SHBG-Spiegel beeinflusst. Nach wiederholter täglicher Einmalgabe von 3 mg Dienogest in Kombination mit 2 mg Estradiolvalerat wird nach der dritten Gabe ein Steady-State von Dienogest mit einer minimalen Serumkonzentration von 11,8 ng/ml, einer maximalen Serumkonzentration von 82,9 ng/ml und einer durchschnittlichen Konzentration von 33,7 ng/ml erreicht. Der mittlere Akkumulationsfaktor basierend auf AUC (0 – 24h) beträgt 1,24.

- **Estradiolvalerat**

Resorption

Nach oraler Gabe wird Estradiolvalerat vollständig resorbiert. Eine Aufspaltung zu Estradiol und Valeriansäure findet während der Resorption über die Darmschleimhaut oder im Verlauf der ersten Leberpassage statt. Dies führt zum Anstieg des Estradiols und seiner Metaboliten Estron und Estriol. Nach einmaliger Einnahme einer Tablette mit 3 mg Estradiolvalerat an Tag 1 werden die maximalen Estradiolkonzentrationen im Serum von 70,6 pg/ml nach 1,5 bis 12 Stunden erreicht.

Biotransformation

Die Valeriansäure wird sehr schnell metabolisiert. Nach oraler Gabe sind circa 3 % der Dosis direkt als Estradiol bioverfügbar. Estradiol unterliegt einem ausgeprägten First-Pass-Effekt und ein beträchtlicher Teil der verabreichten Dosis wird bereits in der gastrointestinalen Mukosa metabolisiert. Zusammen mit dem präsystemischen Metabolismus in der Leber werden circa 95 % der oral verabreichten Dosis metabolisiert, ehe sie den systemischen Kreislauf erreicht. Die Hauptmetaboliten sind Estron, Estronsulfat und Estronglucuronid.

Verteilung

Estradiol wird im Serum zu 38 % an SHBG und 60 % an Albumin gebunden; 2 – 3 % zirkulieren in freier Form. Estradiol kann dosisabhängig einen leichten Anstieg der SHBG-Serumkonzentrationen induzieren. Am 21. Tag des Behandlungszyklus betrug SHBG circa 148 % des Ausgangswerts und sank auf circa 141 % des Ausgangswerts bis zum 28. Tag (Ende der Placebophase). Nach intravenöser Gabe betrug das scheinbare Verteilungsvolumen circa 1,2 l/kg.

Elimination

Die Plasmahalbwertzeit von zirkulierendem Estradiol beträgt etwa 90 Minuten. Nach oraler Gabe liegt jedoch eine andere Situation vor. Aufgrund der großen zirkulierenden Menge an Estrogensulfaten und -glucuroniden sowie der enterohepatischen Rezirkulation ist die terminale Halbwertzeit von Estradiol nach oraler Gabe ein zusammengesetzter Parameter, der von all diesen Prozessen abhängig ist und im Bereich von 13 – 20 Stunden liegt.

Estradiol und seine Metaboliten werden überwiegend mit dem Urin und nur ca. 10 % mit den Fäzes ausgeschieden.

Steady-State-Bedingungen

Die Pharmakokinetik von Estradiol wird durch die SHBG-Spiegel beeinflusst. Bei jungen Frauen setzen sich die gemessenen Estradiolplasmaspiegel aus endogenem Estradiol und dem durch Estradiolvalerat und Dienogest/Estradiolvalerat Filmtabletten zugeführten Estradiol zusammen. Während der Behandlungsphase mit 2 mg Estradiolvalerat + 3 mg Dienogest betrugen die maximalen und durchschnittlichen Serumkonzentrationen von Estradiol im Steady-State 66,0 pg/ml bzw. 51,6 pg/ml. Während des gesamten 28-Tage-Zyklus wurden stabile Estradiol-Minimalkonzentrationen im Bereich von 28,7 pg/ml bis 64,7 pg/ml aufrechterhalten.

Besondere Patientenpopulationen

Die Pharmakinetik von Estradiolvalerat und Dienogest/Estradiolvalerat Filmtabletten ist bei Patientinnen mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion nicht untersucht worden.

Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität und Gentoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Eine Kanzerogenitätsstudie mit Dienogest an Mäusen und eine weitere begrenzt aussagefähige Studie an Ratten zeigten keine Zunahme an Tumoren. Es ist jedoch bekannt, dass Sexualsteroide aufgrund ihrer hormonalen Aktivität das Wachstum bestimmter hormonabhängiger Gewebe und Tumoren fördern können.

Studien zur Umweltrisikobewertung von Estradiol haben gezeigt, dass Estradiol ein Risiko für Wasserorganismen darstellen kann.

PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

Liste der sonstigen Bestandteile

Wirkstoffhaltige Filmtabletten

Tablettenkern:
Lactose-Monohydrat

Maisstärke
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Povidon K25
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug - Estradiolvalerat 1 mg Filmtabletten:
Opadry 03F565202 braun
bestehend aus:
Hypromellose
Macrogol 6000
Titandioxid
Talkum
Eisen(III)-hydroxid-oxid-Hydrat
Eisen(III)-oxid

Filmüberzug – Estradiolvalerat 3 mg Filmtabletten:
Opadry 03F520393 gelb
bestehend aus:
Hypromellose
Macrogol 6000
Titandioxid
Talkum
Eisen(III)-hydroxid-oxid-Hydrat

Filmüberzug – Estradiolvalerat 2 mg/Dienogest 2 mg Filmtabletten:
Opadry 03F540258 pink
bestehend aus:
Hypromellose
Macrogol 6000
Titandioxid
Talkum
Eisen(III)-hydroxid-oxid-Hydrat
Eisen(III)-oxid

Filmüberzug – Estradiolvalerat 2 mg/Dienogest 3 mg Filmtabletten:
Opadry 03F520392 gelb
bestehend aus:
Hypromellose
Macrogol 6000
Titandioxid
Talkum
Eisen(III)-hydroxid-oxid-Hydrat

Wirkstofffreie Filmtabletten

Tablettenkern:
Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose (Ph. Eur.)
Magnesiumstearat (Ph. Eur) [pflanzlich]

Filmüberzug:
Opadry II 85F18422 weiß
bestehend aus:
Poly(vinylalkohol)
Titandioxid

Macrogol 3350
Talkum

Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Art und Inhalt des Behältnisses

Quelecia ist in Blisterpackungen verpackt, bestehend aus Polyvinylchlorid (PVC), beschichtet mit Polyvinylidenchlorid (PVDC) und heißversiegelt mit Aluminium (Alu)-Folie.

Packungsgrößen:
1 x 28 Filmtabletten
3 x 28 Filmtabletten
6 x 28 Filmtabletten

Jede Blisterpackung (28 Filmtabletten) beinhaltet in der folgenden Reihenfolge: 2 dunkelgelbe Tabletten und 5 rosafarbene Tabletten und 17 hellgelbe Tabletten und 2 braune Tabletten und 2 weiße Tabletten.

Ein Etui zur Aufbewahrung der Blisterpackung ist beigefügt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

INHABER DER ZULASSUNG

Hormosan Pharma Gesellschaft mit beschränkter Haftung
Hanauer Landstraße 139 –143
60314 Frankfurt am Main
Telefon (0 69) 47 87 30
Fax (0 69) 4 78 73 16
E-Mail: info@hormosan.de
www.hormosan.de

ZULASSUNGSNUMMER

7015736.00.00

DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

25. April 2025

STAND DER INFORMATION

April 2025

VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Weitere Informationsquellen
Die neuesten genehmigten Informationen (Schulungsmaterial, Gebrauchsinformation) zu diesem Arzneimittel sind durch Scannen des folgenden QR-Codes mit einem Smartphone abrufbar. Dieselben Informationen sind auch auf folgender Website (URL) abrufbar:
https://www.hormosan.com/produkte.php