ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Qlaira Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede dunkelgelbe Filmtablette enthält 45,942 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).
Jede mittelrote Filmtablette enthält 44,992 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).
Jede hellgelbe Filmtablette enthält 44,042 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).
Jede dunkelrote Filmtablette enthält 47,842 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).
Jede weiße Filmtablette enthält 49,538 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Dunkelgelbe Filmtablette, rund mit beidseitig gewölbten Oberflächen und einseitiger Prägung „DD“ in einem regelmäßigem Sechseck.

Mittelrote Filmtablette, rund mit beidseitig gewölbten Oberflächen und einseitiger Prägung „DJ“ in einem regelmäßigem Sechseck.

Hellgelbe Filmtablette, rund mit beidseitig gewölbten Oberflächen und einseitiger Prägung „DH“ in einem regelmäßigem Sechseck.

Dunkelrote Filmtablette, rund mit beidseitig gewölbten Oberflächen und einseitiger Prägung „DN“ in einem regelmäßigem Sechseck.

Weiße Filmtablette, rund mit beidseitig gewölbten Oberflächen und einseitiger Prägung „DT“ in einem regelmäßigem Sechseck.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Orale Kontrazeption.

Behandlung von starken Menstruationsblutungen bei Frauen ohne organische Erkrankung, die eine orale Kontrazeption anwenden möchten.

Bei der Entscheidung, Qlaira 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 Qlaira mit dem anderer kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KHK) verglichen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Dosierung

Einnahme von Qlaira

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 Packung ein und kann noch andauern, wenn mit der Einnahme aus der nächsten Packung begonnen wird. Bei einigen Frauen beginnt die Blutung, nachdem die ersten Tabletten aus der neuen Packung eingenommen wurden.

Beginn der Einnahme von Qlaira

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 Qlaira soll am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette (die letzte Tablette, die Wirkstoffe enthält) ihres vorherigen KOKs 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 Qlaira 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.

Abhängig vom Zyklustag, der in der aktuellen Packung angegeben ist und an dem die Einnahme der Tablette vergessen wurde (Details siehe nachfolgende Tabelle), gelten folgende Grundsätze und **zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen** (z. B. eine Barriere-Methode wie z. B. ein Kondom):

<table>
<tr><th>TAG</th><th>Farbe
Gehalt
Estradiolvalerat (EV)/
Dienogest (DNG)</th><th>Vorgehen, wenn der Einnahmezeitpunkt <u>einer</u> Tablette um mehr als 12 Stunden überschritten wurde:</th></tr>
<tr><td>1 – 2</td><td>Dunkelgelbe Tabletten
(3,0 mg EV)</td><td rowspan="3">- Nehmen Sie die vergessene Tablette sofort ein
- Nehmen Sie die nächste Tablette zur gewohnten Zeit ein (auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten an einem Tag eingenommen werden)
- Nehmen Sie weiterhin jeden Tag eine Tablette zur gleichen Zeit wie gewohnt ein
- Wenden Sie während der nächsten 9 Tage zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen an</td></tr>
<tr><td>3 – 7</td><td>Mittelrote Tabletten (2,0 mg EV + 2,0 mg DNG)</td></tr>
<tr><td>8 – 17</td><td>Hellgelbe Tabletten
(2,0 mg EV + 3,0 mg DNG)</td></tr>
<tr><td>18 – 24</td><td>Hellgelbe Tabletten
(2,0 mg EV + 3,0 mg DNG)</td><td>- Nehmen Sie die vergessene Tablette nicht ein und verwerfen Sie die aktuelle Packung
- Nehmen Sie die erste Tablette aus einer neuen Packung
- Nehmen Sie weiterhin jeden Tag eine Tablette zur gleichen Zeit wie gewohnt ein
- Wenden Sie während der nächsten 9 Tage zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen an</td></tr>
<tr><td>25 – 26</td><td>Dunkelrote Tabletten
(1,0 mg EV)</td><td>- Nehmen Sie die vergessenen Tablette sofort ein
- Nehmen Sie die nächste Tablette zur gewohnten Zeit ein (auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten an einem Tag eingenommen werden)
- Nehmen Sie weiterhin jeden Tag eine Tablette zur gleichen Zeit wie gewohnt ein
- Es sind keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich</td></tr>
</table>

27 – 28	**Weiße Tabletten** (Placebos)	- Verwerfen Sie die vergessene Tablette - Nehmen Sie die nächste Tabletten zur gewohnten Zeit ein - Wenn die letzte Tablette in der aktuellen Packung vergessen wurde, nehmen Sie eine Tablette aus der neuen Packung zur gewohnten Zeit ein - 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 Packung oder die Einnahme von einer oder mehrerer Tabletten an den Tagen 3 – 9 der Packung 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.

Nach vergessener Tabletteneinnahme mit anschließendem Ausbleiben einer Abbruchblutung am Ende der Packung / Beginn einer neuen Packung, sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Verhalten bei gastrointestinalen Störungen

Bei schweren gastrointestinalen Störungen (z. B. Erbrechen oder Diarrhoe) 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 Packung einnehmen.

Zusätzliche Informationen für besondere Anwendergruppen

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

Geriatrische Patienten
Qlaira ist nach der Menopause nicht indiziert.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen
Qlaira ist für Frauen mit schweren Lebererkrankungen kontraindiziert. Siehe auch Abschnitte 4.3.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen
Qlaira wurde nicht speziell bei Anwenderinnen mit Nierenfunktionsstörungen getestet.

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) dürfen unter den folgenden Bedingungen nicht angewendet werden. Sollte eine dieser Erkrankungen zum ersten Mal während der Einnahme eines KHK auftreten, muss die Einnahme sofort beendet werden.

- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
  - Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (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-Mutation), 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 arterielle Thromboembolie, arterielle Thromboembolie in der Vorgeschichte (z. B. Myokardinfarkt) oder Erkrankung im Prodromalstadium (z. B. Angina pectoris)
    - Zerebrovaskuläre Erkrankung – bestehender Schlaganfall, Schlaganfall in der Vorgeschichte 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, Lupus antikoagulans)
    - 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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Falls eine der im Folgenden aufgeführten Erkrankungen oder Risikofaktoren vorliegt, sollte die Eignung von Qlaira sollte mit der Frau besprochen werden.

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 Qlaira beendet werden sollte.

Im Fall von vermuteter oder nachgewiesener VTE oder ATE, sollte die Anwendung von KHK beendet werden. Falls eine Therapie mit Antikoagulantien begonnen wird, sollte eine adäquate alternative Kontrazeption aufgrund der Teratogenität der Therapie mit Antikoagulantien (Coumarin) veranlasst werden.

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

Zirkulationsstörungen

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 deuten darauf hin, dass Qlaira ein VTE Risiko in derselben Größenordnung haben**

könnte. Die Entscheidung, ein anderes Arzneimittel (wie Qlaira) anzuwenden, das nicht zu denen mit dem geringsten VTE Risiko gehört, sollte nur nach einem Gespräch mit der Frau getroffen werden, bei dem sicherzustellen ist, dass sie Folgendes versteht:

- **das Risiko für eine VTE bei Anwendung von Qlaira,**
- **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. Jedoch kann bei einzelnen Frauen das Risiko 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 Befunde deuten darauf hin, dass das VTE Risiko bei der Anwendung von Qlaira im gleichen Bereich liegen kann wie das Risiko bei anderen 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 kann in 1-2 % der Fälle tödlich sein.

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).

Qlaira 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 die Zunahme des Risikos größer ist als die Summe der einzelnen Faktoren – 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	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.

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

Flugreise von > 4 Stunden Dauer kann ebenfalls einen Risikofaktor für eine VTE darstellen, insbesondere bei Frauen mit weiteren Risikofaktoren.	Eine antithrombotische Therapie muss erwogen werden, wenn Qlaira nicht vorab abgesetzt wurde.
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, hämolytisches 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 Beginn oder Fortschreiten 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 oder 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). Qlaira 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 die Zunahme des Risikos höher ist als die Summe der einzelnen Faktoren – in diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko betrachtet werden. Bei Vorliegen eines ungünstigen Nutzen/Risiko-Verhältnis 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 Köperseite;
- 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 KOK (> 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 Brustkrebsrisiko (RR = 1,24) bei Frauen ergeben, die aktuell KOK anwenden. Das erhöhte Risiko geht innerhalb von 10 Jahren nach dem Absetzen von KOK allmählich wieder zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die Anzahl zusätzlicher Brustkrebserkrankungen bei Anwenderinnen von KOK oder solchen, die früher KOK 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 KOK 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 KOK 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 KOK 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 anwandten, wie etwa Estradiol und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin, war die Rate erhöhter ALT-Werte ähnlich wie bei jenen, die keinerlei Estrogene erhielten; aufgrund der begrenzten Anzahl an Frauen, die diese anderen Estrogene anwandten, ist dennoch Vorsicht bei der gleichzeitigen Gabe mit den folgenden Kombinationsregimen geboten: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin und mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir. Siehe Abschnitt 4.5.

Sonstige Erkrankungen

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

Obwohl bei vielen Frauen, die KOK einnehmen, ein geringer Blutdruckanstieg berichtet wurde, sind klinisch relevante Blutdruckerhöhungen selten Wenn sich jedoch bei Anwendung eines KOKs 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 KOK 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 KOK erforderlich.

Obwohl KOK 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 KOK anwenden (mit < 0,05 mg Ethinylestradiol). Diabetikerinnen müssen jedoch sorgfältig überwacht werden während sie KOK einnehmen, insbesondere in der ersten Zeit der Anwendung eines KOK.

Bei Anwendung von KOK 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 KOK nicht direkt der Sonne oder ultraviolettem Licht aussetzen.

Östrogene können eine Flüssigkeitsretention verursachen und aus diesem Grund müssen Patientinnen mit einer Herz- oder Nierenfunktionsstörungen sorgfältig beobachtet werden. Patientinnen mit terminaler Niereninsuffizienz sollen engmaschig beobachtet werden, da nach der Anwendung von Qlaira die Menge des zirkulierenden Östrogens erhöht sein kann.

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 anwenden.

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Qlaira muss eine ausführliche ärztliche Untersuchung (mit Erhebung der Familienanamnese) erfolgen 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 Qlaira 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 KOK kann beispielsweise in folgenden Fällen beeinträchtigt sein: wenn wirkstoffhaltige Tabletten vergessen wurden (siehe Abschnitt 4.2), bei gastrointestinalen Beschwerden

während der Einnahme wirkstoffhaltiger Tabletten (Abschnitt 4.2) oder wenn gleichzeitig bestimmte andere Arzneimittel eingenommen werden (Abschnitt 4.5).

Zykluskontrolle

Bei allen KOK 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 Patiententagebüchern aus einer vergleichenden klinischen Studie lag der Anteil der Frauen, die während eines Zyklus Zwischenblutungen hatten, bei 10-18 % unter den Qlaira-Anwenderinnen.

Bei den Anwenderinnen von Qlaira kann Amenorrhoe auftreten, obwohl sie nicht schwanger sind. Laut Patiententagebüchern tritt Amenorrhoe in ungefähr 15 % der Zyklen auf.

Wenn Qlaira wie unter Abschnitt 4.2 beschrieben eingenommen wurde, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wenn die Einnahme von Qlaira 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 Qlaira 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hinweis: Die Fachinformationen von gleichzeitig verordneten Arzneimitteln sollten auf mögliche Wechselwirkungen hin überprüft werden.

Die folgenden Wechselwirkungen sind in der Literatur für kombinierte orale Kontrazeptiva im Allgemeinen beschrieben oder wurden in klinischen Studien mit Qlaira untersucht.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Qlaira
Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln auftreten, die mikrosomale Enzyme induzieren; dies kann zu einer erhöhten Clearance von Sexualhormonen und zu Durchbruchblutungen und/oder Versagen führen.

Handhabung:
Die Enzyminduktion kann bereits nach wenigen Behandlungstagen beobachtet werden. Eine maximale Enzyminduktion kann im Allgemeinen innerhalb von einigen Wochen beobachtet werden. Nach Behandlungsende kann die Enzyminduktion ca. 4 Wochen erhalten bleiben.

Kurzzeitbehandlung
Frauen, die mit einem enzyminduzierenden Arzneimittel behandelt werden, sollten vorübergehend zusätzlich zum KOK eine Barrieremethode oder eine andere Verhütungsmethode anwenden. Die Barrieremethode muss während der gesamten Zeit der Behandlung mit der Begleitmedikation und noch 28 Tage nach deren Absetzen angewendet werden.
Falls die Arzneimittelbehandlung über das Ende der wirkstoffhaltigen Tabletten der KOK-Packung hinausgeht, sind die wirkstofffreien Tabletten zu verwerfen und es sollte sofort mit der Einnahme aus der nächsten Packung des KOK begonnen werden.

Langzeitbehandlung
Bei Frauen unter längerfristiger Behandlung mit Leberenzym-induzierenden Wirkstoffen wird die Anwendung einer anderen zuverlässigen, nichthormonalen Verhütungsmethode empfohlen.

Substanzen, die die Clearance von KOK erhöhen (verminderte Wirksamkeit der KOK durch Enzyminduktion), z. B.
Barbiturate, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Rifampicin, und Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-Infektion wie 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 CYP3A4-Induktor 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 variablen Wirkungen auf die Clearance von KOK
Bei gleichzeitiger Verabreichung mit KOK können viele Kombinationen von HIV-Proteasehemmern und nicht-nukleosidischen Reverse Transkriptase-Hemmern inklusive Kombinationen von HCV-Hemmern die Plasmakonzentrationen von Estrogenen oder Progestagenen erhöhen oder erniedrigen. Die Auswirkungen solcher Veränderungen können in manchen Fällen klinisch relevant sein.

Daher sollte die Fachinformation von gleichzeitig verabreichten HIV/HCV-Arzneimitteln zu Rate gezogen werden, um potentielle Wechselwirkungen und etwaige damit in Zusammenhang stehende Empfehlungen festzustellen. Im Zweifelsfall sollten Frauen, die unter einer Therapie mit Proteasehemmern oder nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern stehen, immer eine zusätzliche Barrieremethode zur Verhütung anwenden.

Substanzen, die die Clearance von KOKs verringern
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 (0-24h) 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 (0-24h) vim Steady State.

Wirkungen von Qlaira 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 Qlaira bei therapeutischen Dosen unwahrscheinlich ist.

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

Direkt wirkende antivirale Arzneimittel (DAAs) und Arzneimittel, die andere Estrogene als Ethinylestradiol enthalten, wie z. B. Estradiol
Bei Frauen, die Arzneimittel mit anderen Estrogenen als Ethinylestradiol anwandten, wie etwa Estradiol und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin, war die Rate erhöhter ALT-Werte ähnlich wie bei jenen, die keinerlei Estrogene erhielten; aufgrund der begrenzten Anzahl an Frauen, die diese anderen Estrogene anwandten, ist dennoch Vorsicht bei der gleichzeitigen Gabe mit den folgenden Kombinationsregimen geboten: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin und mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (siehe Abschnitt 4.4).

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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Qlaira ist während der Schwangerschaft kontraindiziert.

Falls unter der Einnahme von Qlaira eine Schwangerschaft eintritt, muss die weitere Einnahme sofort beendet werden. In umfangreichen epidemiologischen Untersuchungen mit KOK, die Ethinylestradiol enthalten, fand sich jedoch weder ein erhöhtes Risiko für Missbildungen bei Kindern, deren Mütter vor der Schwangerschaft KOK eingenommen hatten, noch eine teratogene Wirkung bei versehentlicher Einnahme von KOK 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 Qlaira bedacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Stillzeit
KOK können die Laktation beeinflussen, da sie die Menge der Muttermilch vermindern und ihre Zusammensetzung verändern können. Daher wird die Anwendung von KOK 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
Qlaira ist zur Schwangerschaftsverhütung indiziert. Für Informationen zur Fertilität siehe Abschnitt

4.7 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 KOK beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

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

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

Tabellarische Zusammenfassung 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 (N=2.266 Frauen mit einem Risiko für eine Schwangerschaft, N=264 Frauen, die an dysfunktionaler Uterusblutung ohne organische Erkrankung leiden und eine orale Kontrazeption anwenden möchten) erfasst und zumindest möglicherweise mit der Anwendung von Qlaira 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 %)

Systemorganklasse	**Häufig (≥ 1/100, < 1/10)**	**Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)**	**Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Pilzinfektion, vulvovaginale Pilzerkrankungen[1], Vaginale Infektion	Candidiasis, oraler Herpes, entzündliche Erkrankungen des Beckens, vermutetes okuläres Histoplasmose-Syndrom, Tinea versicolor, Harnwegsinfektion, bakterielle Vaginitis
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Verstärkter Appetit	Flüssigkeitsretention, Hypertriglyzeridämie
Psychiatrische Erkrankungen		Depression/ depressive Verstimmung, emotionale Störung[2], Schlaflosigkeit Verminderte Libido[3], Psychische Störung, Stimmungs-schwankungen[4]	Aggression, Angst, Dysphorie, Verstärkte Libido, Nervosität, Albträume, Unruhe, Schlafstörung Stress
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen[5]	Schwindel, Migräne[6]	Aufmerksamkeitsstörung, Parästhesie, Vertigo
Augenerkrankungen			Kontaktlinsenunverträglichkeit, Trockenes Auge, Augenschwellung
Herzerkrankungen			Myokardinfarkt, Palpitationen
Gefäßerkrankungen		Hitzewallungen, Hypertonie	blutende Varizen, tiefe Venenthrombose Hypotonie, Phlebitis superficialis, Venenschmerzen, venöse Thromboembolie (VTE), arterielle Thromboembolie (ATE)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominale Schmerzen[7] Übelkeit	Diarrhoe, Erbrechen	Obstipation, trockener Mund, Dyspepsie, gastroösophageale

Systemorganklasse	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
			Refluxerkrankung,
Leber- und Gallenerkrankungen		Anstieg der Leber-Enzyme[8]	Fokal noduläre Hyperplasie der Leber, chronische Cholecystitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Akne[9]	Alopezie, Hyperhidrose, Pruritus[10], Hautausschlag[11]	allergische Hautreaktionen[12], Chloasma, Dermatitis, Hirsutismus, Hypertrichose, Neurodermatitis, Pigmentationsstörung, Seborrhoe, Hauterkrankung[13]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Muskelkrämpfe	Rückenschmerzen, Kieferschmerzen, Schweregefühl
Niere- und Harnwegser-krankungen			Schmerzen im Bereich des Harntrakts
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Amenorrhoe, Brustbe-schwerden[14], Dysmenorrhoe, Zwischen-blutungen (Metrorrhagie)[15]	Brustvergrößerung[16], Gewebeveränder-ungen in der Brust, Zervixdysplasie, dysfunktionale Uterusblutungen, Dyspareunie, Fibrozystische Brustveränder-ungen, Menorrhagie, Menstruations-störungen, Ovarialzysten, Beckenschmerzen, Prämenstruelles Syndrom, Uterusleiomyom, Uteruskrämpfe, uterine/vaginale Blutungen einschließl. Schmierblutung[17] vaginaler Ausfluss, vulvovaginale Trockenheit	abnormale Entzugsblutungen, benigne Brustneoplasien, Brustkrebs in situ, Brustzysten, Sekretabsonderung aus der Brust, zervikale Polypen, zervikales Erythem, koitale Blutungen, Galaktorrhoe, genitaler Ausfluss, Hypormenorrhoe, verspätete Menstruation, rupturierte Ovarialzysten, 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, allgemeines Unwohlsein, Pyrexie
Untersuchungen	Gewichtszu-nahme	Gewichtsabnahme, Veränderungen des Blutdruckes[19]	Pathologischer Zervixabstrich

1 einschließlich vulvovaginaler Candidiasis und nachgewiesener Pilzarten im Gebärmutterhalsbereich
2. einschließlich Weinen und Affektlabilität
3. einschließlich Libidoverlust
4 einschließlich geändertem Gemütszustand und Stimmungsschwankungen
5. einschließlich Spannungs- und Sinuskopfschmerz
6. einschließlich Migräne mit Aura und Migräne ohne Aura
7. einschließlich abdominaler Distension, abdominaler Schmerz im oberen und unteren Bereich
8. einschließlich erhöhter Alaninaminotransferase, Aspartataminotransferase und erhöhter Gamma-Glutamyltransferase
9. einschließlich pustulöser Akne

10. einschließlich generalisiertem Pruritus und juckendem Hautauschlag
11. einschließlich fleckigem Ausschlag
12. einschließlich allergischer Dermatitis und Urtikaria
13. einschließlich Spannen der Haut
14. einschließlich Brustschmerzen, Empfindlichkeit der Brüste, Erkrankungen und Schmerzen der Brustwarzen
15. einschließlich unregelmäßiger Menstruation
16. einschließlich angeschwollene Brüste
17. einschließlich vaginaler, genitaler und uteriner Hämorrhagie
18. einschließlich peripherer Ödeme
19. einschließlich erhöhtem 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 KOK wurde über die folgenden schweren unerwünschten Ereignisse berichtet, die in Abschnitt 4.4 “Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ erläutert werden:

Tumoren

- Die Häufigkeit der Diagnose 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 KOK 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 KOK erforderlich machen, bis sich die Leberfunktionswerte wieder normalisiert haben.
- Chloasma;
- Überempfindlichkeit (inklusive Symptomen wie z. B. Hautauschlag, Urtikaria).

Wechselwirkungen

Durchbruchblutung und/oder Verhütungsversagen können die Folge von Wechselwirkungen anderer Arzneimittel (enzyminduzierende Arzneimittel, einige Antibiotika) mit oralen Kontrazeptiva sein (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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich

Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Estrogene, Sequenzialpräparate
ATC-Code: G03AB08

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

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

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

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

In einer Studie über 3-Zyklen zur Ovulationshemmung mit Qlaira kam es bei der Mehrheit der Frauen zu einer Unterdrückung der follikularen Entwicklung.
Die Ovarialaktivität kehrte auf das Niveau vor der Behandlung während des Zyklus nach der Behandlung zurück.

Das Qlaira Dosierungsschema - ein schrittweises Absenken des Östrogens und ein schrittweises Erhöhen des Gestagens – kann für die Behandlung von starken Menstruationsblutungen ohne organische Erkrankung, Symptome, die auch als dysfunktionelle uterine Blutungen (DUB) beschrieben werden, genutzt werden.

Es wurden zwei multizentrische, doppelblinde, randomisierte Studien mit ähnlichem Design durchgeführt um die Wirksamkeit und Sicherheit von Qlaira bei Frauen mit Symptomen einer DUB, die eine orale Kontrazeption wünschen, zu untersuchen. Insgesamt wurden 269 Frauen randomisiert in die Qlaira-Gruppe und 152 Patientinnen in die Placebo-Gruppe aufgenommen.

Nach sechs Monaten Behandlung verminderte sich der mittlere menstruelle Blutverlust (MBL) in der Qlaira-Gruppe um 88 % von 142 ml auf 17 ml, im Vergleich dazu in der Placebogruppe um 24 % von 154 ml auf 117 ml.

Nach 6 Behandlungsmonaten betrug der Anteil der vollkommen von DUB Symptomen geheilten Frauen 29 % in der Qlaira-Gruppe verglichen mit 2 % in der Placebo-Gruppe.

Das in Qlaira enthaltene Estrogen ist Estradiolvalerat, ein Ester des natürlich beim Menschen vorkommenden 17ß-Estradiols (1 mg entspricht 0,76 mg 17ß-Estradiol). Dieses Estrogen unterscheidet sich

von den Estrogenen Ethinylestradiol oder dessen Prodrug Mestranol, die in anderen KOK verwendet werden, durch die fehlende Ethinylgruppe in der 17-alpha-Position.

Dienogest ist ein Nortestosteron-Derivat ohne androgene Aktivität, sondern eher mit einer anti-androgenen 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 antiandrogenen, mineralkortikoiden 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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Dienogest

Resorption
Dienogest wird nach oraler Gabe rasch und nahezu vollständig resorbiert. Nach oraler Gabe der Qlaira-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 Geschwindigkeit und das Ausmaß der Dienogest-Resorption.

Verteilung
Ein relativ hoher Anteil von 10 % des zirkulierenden Dienogest liegt in freier Form vor, wobei 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 unwirksamen 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 einmal täglicher Gabe von 3 mg Dienogest in Kombination mit 2 mg Estradiolvalerat wird nach der dritten Gabe ein Steady-State von Dienogest mit einer 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 natürlichen 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 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 Qlaira 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 Qlaira ist bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion nicht untersucht worden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Gentoxizität und Reproduktionstoxizität 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 Wirkung das Wachstum bestimmter hormonabhängiger Gewebe und Tumoren fördern können.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wirkstoffhaltige Filmtabletten:	Wirkstofffreie Filmtabletten:

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat	Lactose-Monohydrat
Maisstärke	Maisstärke
Vorverkleisterte Maisstärke	Povidon K25 (E1201)
Povidon K25 (E1201)	Magnesiumstearat (E572)
Magnesiumstearat (E572)	

Tablettenüberzug:

Hypromellose Typ 2910 (E464)	Hypromellose Typ 2910 (E464)
Macrogol 6000	Talkum (E553b)
Talkum (E553b)	Titandioxid (E 171)
Titandioxid (E 171)	
Eisenoxid gelb (E 172)	
und/oder	
Eisenoxid rot (E 172)	

6.2 Inkompatibilitäten
Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
Transparente PVC/Aluminium-Blisterpackungen in einer Karton-Packung („Wallet“).

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

Jede Packung (28 Filmtabletten) beinhaltet in der folgenden Reihenfolge: 2 dunkelgelbe Tabletten und 5 mittelrote Tabletten und 17 hellgelbe Tabletten und 2 dunkelrote Tabletten und 2 weiße 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 entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer Austria Ges.m.b.H.
Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-28003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 03. Februar 2009
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 3. November 2013

10. STAND DER INFORMATION

April 2025

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig