Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Velbienne 1 mg/2 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält: Estradiolvalerat 1,0 mg (entspricht 0,764 mg Estradiol) und Dienogest 2,0 mg

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Jede Tablette enthält 58,22 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.
Die Tabletten sind hellrosa und rund mit einem Durchmesser von ca. 6 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hormonsubstitutionstherapie (HRT) zur Behandlung von Estrogenmangelsymptomen bei postmenopausalen Frauen, deren Menopause länger als ein Jahr zurückliegt.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Beginn der Einnahme von Velbienne 1 mg/2 mg

Bei Frauen, die bisher keine Hormonsubstitutionstherapie erhalten haben, oder Frauen, die von einer anderen kontinuierlichen, kombinierten Hormonsubstitutionstherapie wechseln, kann die Behandlung an jedem beliebigen Tag begonnen werden.
Bei Frauen, die von einer kontinuierlich-sequenziellen Hormonsubstitutionstherapie umgestellt werden, soll die Behandlung am Tag nach Abschluss des Behandlungszyklus der vorherigen Therapie begonnen werden.
Frauen, die von einer zyklischen Hormonsubstitutionstherapie wechseln, sollen mit der Einnahme am Tag nach der Einnahmepause beginnen.

Es wird täglich eine Tablette eingenommen. Jede Blisterpackung enthält Tabletten für die Anwendung über 28 Tage.

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.
Die Tabletten werden im Ganzen mit etwas Flüssigkeit eingenommen. Die Behandlung erfolgt kontinuierlich, d. h. die Einnahme aus der nächsten Blisterpackung erfolgt ohne Pause.

Die Tabletteneinnahme sollte möglichst jeweils zur gleichen Tageszeit erfolgen.

Wurde die Einnahme einer Tablette vergessen, sollte diese so schnell wie möglich nachgeholt werden. Sind seit der letzten vergessenen Einnahme mehr als 24 Stunden vergangen, braucht keine zusätzliche Tablette eingenommen zu werden. Wurden mehrere Tabletten vergessen, kann es zu Blutungen kommen.

Sowohl für den Beginn als auch für die Fortführung einer Behandlung postmenopausaler Symptome ist die niedrigste wirksame Dosis für die kürzest mögliche Dauer anzuwenden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche
Velbienne darf bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden.

Ältere Patientinnen
Es liegen keine Daten vor, die darauf hinweisen, dass eine Dosierungsanpassung bei älteren Patientinnen notwendig ist. Bei Frauen über 65 Jahren oder älter, siehe Abschnitt 4.4

Patientinnen mit eingeschränkter Leberfuntion
Es wurden keine Studien mit Velbienne bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion durchgeführt. Velbienne ist kontraindiziert bei Frauen mit schwerer Leberfunktionsstörung (siehe auch Abschnitt 4.3).

Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfuntion
Es wurden keine Studien mit Velbienne bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt. Die verfügbaren Daten haben keine Hinweise auf die Notwendigkeit einer Dosisanpassung in dieser Patientenpopulation ergeben

4.3 Gegenanzeigen

- Bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht;
- Bestehender estrogenabhängiger maligner Tumor bzw. ein entsprechender Verdacht (v. a. Endometriumkarzinom);
- Nicht abgeklärte Blutungen im Genitalbereich;
- Unbehandelte Endometriumhyperplasie;
- Frühere oder bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (v. a. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie);
- bekannte thrombophile Erkrankungen (z.B. Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombin-Mangel, siehe Abschnitt 4.4);
- Bestehende oder erst kurze Zeit zurückliegende arterielle thromboembolische Erkrankung

(v. a. Angina pectoris, Myokardinfarkt);
- Akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben;
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Porphyrie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine HRT sollte nur zur Behandlung solcher postmenopausaler Beschwerden begonnen werden, welche die Lebensqualität beeinträchtigen. Nutzen und Risiken sollten in jedem Einzelfall mindestens jährlich sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Eine HRT sollte nur so lange fortgeführt werden, wie der Nutzen die Risiken überwiegt.

Es liegen nur begrenzte Daten zur Bewertung der Risiken einer HRT bei vorzeitiger Menopause vor. Da jedoch das absolute Risiko für mögliche Nebenwirkungen bei jüngeren Frauen niedriger ist, könnte das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei jüngeren Frauen günstiger sein als bei älteren.

Medizinische Untersuchung/Kontrolluntersuchungen

Vor Beginn bzw. Wiederaufnahme einer Hormonsubstitutionstherapie ist eine vollständige Eigen- und Familienanamnese der Patientin zu erheben. Die körperliche Untersuchung (einschließlich Unterleib und Brust) sollte sich an diesen Anamnesen sowie den Kontraindikationen und Warnhinweisen orientieren. Während der Behandlung werden regelmäßige Kontrolluntersuchungen empfohlen, die sich in Häufigkeit und Art nach der individuellen Risikosituation der Frau richten. Die Frauen sollten darüber aufgeklärt werden, welche Veränderungen ihrer Brüste sie dem Arzt mitteilen müssen (siehe „Brustkrebs“ weiter unten). Die Untersuchungen, einschließlich bildgebender Verfahren wie Mammographie, sind entsprechend der gegenwärtig üblichen Vorsorgepraxis und den klinischen Notwendigkeiten der einzelnen Frau durchzuführen.

Situationen, die eine Überwachung erfordern

Die Patientinnen sollten engmaschig überwacht werden, wenn eine der folgenden Situationen bzw. Erkrankungen vorliegt oder früher vorlag bzw. sich während einer Schwangerschaft oder einer zurück- liegenden Hormonbehandlung verschlechtert hat. Dies gilt auch für den Fall, dass eine der nachfolgend genannten Situationen oder Erkrankungen im Laufe der aktuellen Hormonsubstitutionstherapie mit Velbienne 1 mg/2 mg auftritt bzw. sich verschlechtert:

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

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

- Ikterus oder Verschlechterung der Leberfunktion
- Signifikante Erhöhung des Blutdrucks
- Einsetzen migräneartiger Kopfschmerzen
- Schwangerschaft

Endometriumhyperplasie und -krebs

- Bei Frauen mit intaktem Uterus ist das Risiko für Endometriumhyperplasie und -karzinom bei längerfristiger Estrogen-Monotherapie erhöht. Der berichtete Anstieg des Risikos für die Entstehung eines Endometriumskarzinoms bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie schwankt zwischen einer zweifachen bis zu einer zwölffachen Zunahme, verglichen mit Frauen ohne HRT, abhängig von der Dauer der Anwendung und der Höhe der Estrogendosis (siehe Abschnitt 4.8). Nach Beendigung der Behandlung kann das Risiko für mindestens 10 Jahre erhöht bleiben.
- Die zusätzliche zyklische Gabe eines Gestagens für die Dauer von mindestens 12 Tagen pro Monat bzw. pro 28-Tage-Zyklus oder die kontinuierliche kombinierte Estrogen-Gestagen-Behandlung von Frauen mit intaktem Uterus kompensiert das zusätzliche Risiko, das von der Estrogen-Monotherapie ausgeht.
- Durchbruch- und Schmierblutungen können während der ersten Monate der Behandlung auftreten. Wenn solche Blutungen einige Zeit später im Verlauf der Therapie auftreten bzw. nach Therapieende anhalten, muss die Ursache ermittelt und u. U. eine Biopsie des Endometriums durchgeführt werden, um eine maligne Erkrankung des Endometriums auszuschließen.

Brustkrebs
Die vorliegenden Erkenntnisse zeigen ein insgesamt erhöhtes, von der Anwendungsdauer abhängiges Brustkrebsrisiko für Frauen hin, die Estrogen-Gestagen-Kombinationen oder eine HRT mit Estrogen-Monopräparaten anwenden.

<u>Kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie</u>
Im Rahmen der randomisierten placebokontrollierten Studie Women's Health Initiative Study (WHI) und einer Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien wurde gleichermaßen ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen festgestellt, die eine Kombination aus Estrogen und Gestagen als HRT einnehmen; dieses Risiko tritt nach ca. 3 (1-4) Jahren in Erscheinung (siehe Abschnitt 4.8).
<u>Estrogen-Monotherapie</u>
Die WHI-Studie zeigte kein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei hysterektomierten Frauen unter einer Estrogen- Monotherapie. Beobachtungsstudien haben unter einer Estrogen-Monotherapie meist ein geringfügig erhöhtes Risiko für eine Brustkrebsdiagnose gezeigt, das jedoch niedriger war als das Risiko bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationen (siehe Abschnitt 4.8).

Ergebnisse einer großen Metaanalyse zeigten, dass nach Absetzen der Behandlung das zusätzliche Risiko im Laufe der Zeit abnimmt, und die Zeit, die für die Rückkehr zum Ausgangsrisiko notwendig ist, von der Dauer der vorherigen Anwendung der HRT abhängt. Wenn die HRT mehr als 5 Jahre lang angewendet wurde, kann das erhöhte Risiko über einen Zeitraum von 10 Jahren oder länger andauern.

Eine HRT, insbesondere eine kombinierte Behandlung mit Estrogenen und Gestagenen, führt zu einer erhöhten Gewebsdichte in der Brust, was sich in der Mammographie nachteilig auf die radiologische Brustkrebsdiagnostik auswirken kann.

Ovarialkarzinom
Das Ovarialkarzinom ist viel seltener als Brustkrebs.
Epidemiologische Erkenntnisse einer großen Meta-Analyse lassen auf ein leicht erhöhtes Risiko bei Frauen schließen, die im Rahmen einer HRT Estrogen-Monoarzneimittel oder kombinierte Estrogen-Gestagen-Arzneimittel anwenden, das sich innerhalb von 5 Anwendungsjahren zeigt und nach Beendigung der Behandlung im Laufe der Zeit abnimmt.

Einige weitere Studien einschließlich der WHI-Studie deuten darauf hin, dass das entsprechende Risiko unter der Anwendung einer kombinierten HRT vergleichbar oder geringfügig geringer ist (siehe Abschnitt 4.8).

Venöse Thromboembolie
- Eine HRT ist mit einem 1,3 – 3fach erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) verbunden, v. a. für tiefe Venenthrombosen oder Lungenembolien. Im ersten Jahr einer HRT ist das Auftreten einer VTE wahrscheinlicher als später (siehe Abschnitt 4.8).
- Patientinnen mit bekannter Thrombophilie haben ein erhöhtes VTE-Risiko. Eine HRT kann dieses Risiko erhöhen und ist daher bei diesen Patientinnen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
- Zu den allgemein anerkannten VTE-Risikofaktoren gehören die Anwendung von Estrogenen, ein höheres Alter, größere Operationen, längere Immobilisierung, erhebliches Übergewicht (BMI > 30 kg/m^2), Schwangerschaft/Wochenbett, systemischer Lupus erythematodes (SLE) und Krebs. Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen bei VTE.

  Wie bei allen postoperativen Patienten müssen vorbeugende Maßnahmen zur Verhinderung einer VTE nach der Operation berücksichtigt werden. Bei längerer Immobilisierung nach einer geplanten Operation wird empfohlen, die HRT 4 bis 6 Wochen vor dem Eingriff auszusetzen. Die Behandlung sollte erst dann wieder aufgenommen werden, wenn die Frau wieder vollständig mobilisiert ist.

- Bei Frauen ohne VTE in der Vorgeschichte, aber mit Verwandten ersten Grades, die bereits in jungen Jahren an VTE erkrankten, kann ein Thrombophilie-Screening in Erwägung gezogen werden. Vorher sollte die Patientin eingehend über die begrenzte Aussagekraft dieses Verfahrens beraten werden (es wird nur ein Teil der Defekte identifiziert, die zu einer Thrombophilie führen).

  Wird ein thrombophiler Defekt festgestellt und sind außerdem Thrombosen bei Verwandten bekannt oder ist der festgestellte Defekt schwerwiegend (z.B. Antithrombin-, Protein-S- und/oder Protein-C-Mangel oder eine Kombination von Defekten), so ist eine HRT kontraindiziert.

- Bei Patientinnen unter einer dauerhaften Behandlung mit Antikoagulantien sollte vor der Anwendung einer HRT das Risiko-Nutzen-Verhältnis sorgfältig abgewogen werden.

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

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

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

Estrogen-Monotherapie
In randomisierten kontrollierten Studien wurden keine Hinweise für ein erhöhtes Risiko einer koronaren Herzkranheit bei hysterektomierten Frauen unter einer Estrogen-Monotherapie gefunden.

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

Sonstige Erkrankungszustände
Estrogene können eine Flüssigkeitsretention bewirken; daher müssen Patientinnen mit kardialen oder renalen Funktionsstörungen sorgfältig beobachtet werden. Patientinnen mit terminaler Niereninsuffizienz müssen engmaschig überwacht werden, weil davon auszugehen ist, dass die Plasmaspiegel der zirkulierenden Wirkstoffe Estradiolvalerat und Dienogest erhöht sind.

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

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

- Estrogene erhöhen die Konzentration des thyroxinbindenden Globulins (TBG), wodurch es zu einem Anstieg des gesamten zirkulierenden Schilddrüsenhormons kommt, was anhand des proteingebundenen Jods (PBI), des T4-Spiegels (Säulen- oder Radioimmunoassay) oder T3-Spiegels (Radioimmunassay) gemessen wird. Die T3-Harzaufnahme ist herabgesetzt, was einen TBG-Anstieg widerspiegelt. Die freien T4- und T3- Konzentrationen verändern sich nicht. Andere Bindungsproteine können im Serum erhöht sein, wie das kortikoidbindende Globulin (CBG) und das geschlechtshormonbindende Globulin (sex-hormone-binding globulin/SHBG), was zu einem Ansteigen der zirkulierenden Kortikosteroide bzw. Sexualhormone führt. Freie oder biologisch aktive Hormonkonzentrationen bleiben unverändert. Andere Plasmaproteine können erhöht sein (Angiotensinogen/ Reninsubstrat, α_1-Antitrypsin, Coeruloplasmin).

- Unter einer HRT verbessern sich die kognitiven Fähigkeiten nicht. Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für eine wahrscheinliche Demenz bei Frauen, die bei Beginn einer kontinuierlichen kombinierten HRT oder einer Estrogen-Monotherapie älter als 65 Jahre waren.

ALT-Erhöhungen
Während klinischer Studien mit Patienten, deren Hepatitis-C-Virus-Infektionen (HCV) mit Arzneimitteln behandelt wurden, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin enthielten, traten Erhöhungen der Transaminase (ALT) bis über das 5-fache des oberen normalen Grenzwertes (Upper Limit of Normal, ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige kombinierte hormonelle Verhütungsmittel (KHK) verwendeten.
Zusätzlich wurden auch bei Patienten, die mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir / Velpatasvir/Voxilaprevir behandelt wurden, ALT-Erhöhungen bei Frauen, die Arzneimittel mit Ethinylestradiol anwenden, wie KHKs, beobachtet.
Bei Frauen, die Arzneimittel einnahmen, die andere Östrogene als Ethinylestradiol enthielten, wie z. B. Estradiol und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin, war die Rate der ALT-Erhöhung vergleichbar mit denjenigen, die keine Östrogene einnahmen. Aufgrund der begrenzten Anzahl von Frauen, die diese anderen Östrogene einnehmen, ist jedoch Vorsicht geboten bei der gleichzeitigen Einnahme von folgenden Arzneimitteln: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin, Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir. Siehe Abschnitt 4.5.

Sonstige Bestandteile
Dieses Arzneimittel enthält Lactose
Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hinweis: Die Fachinformationen der jeweils gleichzeitig verordneten Arzneimittel sollten auf mögliche Wechselwirkungen hin überprüft werden.

Auswirkungen von anderen Arzneimitteln auf Velbienne

Substanzen, die die Clearance von Sexualhormonen erhöhen (verminderte Wirksamkeit durch Enzyminduktion) z.B.:
Der Metabolismus von Estrogen und Dienogest (Gestagen) kann durch die gleichzeitige Anwendung vonWirkstoffen verstärkt werden, die Arzneimittel metabolisierende Enzyme, vor allem die Cytochrom-P450-Enzyme, induzieren; zu diesen Substanzen gehören Antikonvulsiva (z.B. Barbiturate, Phenytoin, Primidon, Carbamazepin) und Antiinfektiva (z.B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz) und möglicherweise auch Felbamat, Griseofulvin, Oxcarbazepin, Topiramat und pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten

Eine Enzyminduktion kann schon nach einigen Behandlungstagen beobachtet werden. Eine maximale Enzyminduktion kann im Allgemeinen innerhalb weniger Wochen gesehen werden. Nach Behandlungsende kann eine Enzyminduktion ca 4 Wochen lang erhalten bleiben.

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

Substanzen mit variablen Wirkungen auf die Clearance von Sexualhormonen:
Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Sexualhormonen können viele Kombinationen von HIV-Proteasehemmern und nicht-nukleosidischen Reverse Transkriptase-Hemmern, inklusive Kombinationen mit HCV-Hemmern die Plasmakonzentrationen von

Estrogenen (oder Gestagenen oder beiden) erhöhen oder senken. Die Auswirkung dieser Veränderungen können in manchen Fällen klinisch relevant sein.
Daher sollte die Fachinformation von gleichzeitig verabreichten HIV/HCVArzneimitteln zu Rate gezogen werden um potentielle Wechselwirkungen und etwaige damit in Zusammenhang stehende Empfehlungen festzustellen.

Substanzen, die die Clearance von Sexualhormonen verringern (Enzyminhibitoren):
Starke und mittlere CYP3A4 Inhibitoren wie Azol-Antimykotika (z.B. Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol), Verapamil, Macrolide (z.B. Clarithromycin, Erythromycin), Diltiazem, und Grapefruitsaft können die Plasmakonzentrationen von Estrogenen oder Gestagenen oder von beiden erhöhen.

Auswirkung einer HRT mit Östrogenen auf andere Arzneimittel
Es wurde gezeigt, dass hormonelle Kontrazeptiva, die Östrogene enthalten, die Plasmakonzentrationen von Lamotrigin bei gleichzeitiger Anwendung aufgrund der Induktion der Lamotrigin-Glucuronidierung signifikant senken. Dies kann die Anfallskontrolle beeinträchtigen. Obwohl die mögliche Wechselwirkung zwischen Hormonersatztherapie und Lamotrigin nicht untersucht wurde, wird erwartet, dass eine ähnliche Wechselwirkung besteht, die zu einer Verringerung der Anfallskontrolle bei Frauen führen kann, die beide Arzneimittel gleichzeitig einnehmen.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Direkt wirkende antivirale Arzneimittel (DAAs) und ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie KOK
Während klinischer Studien mit der HCV-Kombinationstherapie Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin, traten Erhöhungen der Transaminase (ALT) bis über das 5-fache des oberen normalen Grenzwertes (Upper Limit of Normal, ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige kombinierte hormonelle Verhütungsmittel (KHK) verwendeten. Zusätzlich wurden auch bei Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir, ALT-Erhöhungen bei Frauen, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie KHK einnahmen, beobachtet.

Direkt wirkende antivirale Arzneimittel (DAAs) und Arzneimittel, die andere Estrogene als Ethinylestradiol enthalten, wie z. B. Estradiol
Bei Frauen, die Arzneimittel einnahmen, die andere Östrogene als Ethinylestradiol enthielten, wie z. B. Estradiol, und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit und ohne Ribavirin, war die Rate der ALT-Erhöhung vergleichbar mit denjenigen, die keine Östrogene einnahmen. Aufgrund der begrenzten Anzahl von Frauen, die diese anderen Östrogene einnehmen, ist jedoch Vorsicht geboten bei der gleichzeitigen Einnahme von folgenden Arzneimitteln: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin, Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (siehe Abschnitt 4.4).

Andere Wechselwirkungen

Laboruntersuchungen:
Die Anwendung von Sexualsteroiden kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen. Dies schließt die biochemischen Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion sowie die Plasmaspiegel der (Transport-) Proteine, z.B. des kortikosteroidbindenden Globulins und der Lipid- /Lipoprotein-Fraktionen, die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels und der Blutgerinnung und Fibrinolyse ein. Im Allgemeinen bleiben diese Veränderungen jedoch innerhalb des Normbereichs. Weitere Informationen siehe unter Abschnitt 4.4 „Sonstige Erkrankungen“

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Velbienne ist in der Schwangerschaft nicht indiziert. Wenn es während der Behandlung mit Velbienne zur Schwangerschaft kommt, muss die Behandlung sofort abgebrochen werden.

Für Dienogest liegen keine klinischen Daten über eine Exposition während einer Schwangerschaft vor. Tierstudien zeigten keine Reproduktionstoxizität, die auf die gestagenen Wirkungen von Dienogest zurückgeführt werden kann (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist unbekannt. Die meisten zurzeit vorliegenden epidemiologischen Studien, die hinsichtlich einer unbeabsichtigten Exposition des Fetus mit Kombinationen von Estrogenen mit anderen Gestagenen relevant sind, zeigen keine teratogenen oder fetotoxischen Wirkungen.

Stillzeit
Velbienne 1 mg/2 mg ist in der Stillzeit nicht indiziert.

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

Es wurden keine Studien über den Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Es sind keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bekannt.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle (Systemorganklassen MedDRA v.8.0) zeigt die Häufigkeit von Nebenwirkungen von Velbienne. Diesen Häufigkeiten liegen die Häufigkeitsangaben von unerwünschten Ereignissen aus 4 klinischen Phase III-Studien (n = 538 Frauen) zugrunde, bei denen zumindest ein möglicher Zusammenhang zur Behandlung mit Velbienne besteht.

Tabelle 1

Systemorganklassen (MedDRA v.8.0)	**Häufig ≥ 1/100, < 1/10**	**Gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Gewichtszunahme
Psychiatrische Erkrankungen		Depression, Anorexia nervosa, Aggressivität, Schlaflosigkeit, Nervosität, Schläfrigkeit/Benommenheit, Anorgasmie, verringerte Libido
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Migräne, Schwindelgefühl, Parästhesie, Hyperkinese
Gefäßerkrankungen		venöse Thrombose (Beinschmerzen), Thrombophlebitis, Hypertonie, Nasenbluten

Systemorganklassen (MedDRA v.8.0)	**Häufig ≥ 1/100, < 1/10**	**Gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100**
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Übelkeit	Bauchschmerzen, Diarrhöe, Erbrechen, Obstipation, Blähungen, Mundtrockenheit
Leber- und Gallenerkrankungen		Gallenschmerzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Psoriasis, Akne, Pruritus, verstärktes Schwitzen, trockene Haut
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Myalgie, Beinkrämpfe
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Uterine/vaginale Blutungen einschließlich Zwischenblutungen (Blutungsunregelmäßigkeiten gewöhnlich nachlassend während kontinuierlicher Behandlung), Brustschmerzen, Hitzewallungen	Endometriumsstörungen, vaginale Pilzerkrankungen, Dysmenorrhöe, Pruritus genitalis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ödeme/allgemeine Ödeme/ Gesichtsödeme, Müdigkeit

<u>Brustkrebsrisiko</u>

Bei Frauen, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie über mehr als 5 Jahre durchgeführt hatten, war das Risiko für eine Brustkrebsdiagnose bis zu 2-fach erhöht.

Bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie ist das erhöhte Risiko geringer als bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten.

Die Höhe des Risikos ist abhängig von der Anwendungsdauer (siehe Abschnitt 4.4).

Absolute Risikoschätzungen auf Basis der Ergebnisse der größten randomisierten, placebokontrollierten Studie (WHI-Studie) und der größten Metaanalyse prospektiver epidemiologischer Studien sind nachfolgend dargestellt:

Tabelle 2: Größte Metaanalyse prospektiver epidemiologischer Studien – Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger HRT bei Frauen mit BMI 27 (kg/m²)

Alter beim Start der HRT (Jahre)	Inzidenz bei 1.000 HRT-Nichtanwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren (50-54 Jahre)*	Relatives Risiko	Zusätzliche Fälle bei 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 5 Jahren
Estrogen-Monotherapie			
50	13,3	1,2	2,7
Estrogen-Gestagen-Kombinationstherapie			
50	13,3	1,6	8,0
* bezogen auf die Ausgangs-Inzidenzrate in England in 2015 bei Frauen mit BMI 27 (kg/m²) Hinweis: Da die Ausgangs-Indizien für Brustkrebs in den EU-Ländern unterschiedlich sind, variiert auch dementsprechend die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle.			

Tabelle 3: Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 10-jähriger HRT bei Frauen mit BMI 27 (kg/m²)

Alter beim Start der HRT (Jahre)	Inzidenz bei 1000 HRT-Nichtanwenderinnen über einen Zeitraum von 10 Jahren (50-59 Jahre)*	Relatives Risiko	Zusätzliche Fälle bei 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 10 Jahren
Estrogen-Monotherapie			
50	26,6	1,3	7,1
Estrogen-Gestagen-Kombinationstherapie			
50	26,6	1,8	20,8
* bezogen auf die Ausgangs-Inzidenzrate in England in 2015 bei Frauen mit BMI 27 (kg/m²) Hinweis: Da die Ausgangs-Indizien für Brustkrebs in den EU-Ländern unterschiedlich sind, variiert auch dementsprechend die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle.			

Tabelle 4: WHI-Studien in den USA – zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger HRT

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz bei 1.000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Relatives Risiko (95% KI)	Zusätzliche Fälle bei 1.000 HRT-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren (95% KI)
Estrogen-Monotherapie (CEE)			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6-0)*
Estrogen & Gestagen (CEE + MPA) #			
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0-9)

CEE: konjugierte equine Estrogene; MPA: Medroxyprogesteronacetat
* WHI-Studie bei Frauen ohne Uterus, die kein erhöhtes Brustkrebsrisiko zeigte.
# Bei Beschränkung der Auswertung auf Frauen, die vor der Studie keine HRT angewendet hatten, erschien das Risiko während der ersten 5 Behandlungsjahre nicht erhöht: Nach 5 Jahren war das Risiko höher als bei unbehandelten Frauen.

Endometriumkarzinom-Risiko

Postmenopausale Frauen mit intaktem Uterus

Ungefähr 5 von 1.000 Frauen mit intaktem Uterus, die keine HRT anwenden, entwickeln ein Endometriumkarzinom.

Bei Frauen mit intaktem Uterus wird die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie nicht empfohlen, da diese das Risiko eines Endometriumkarzinoms erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

In Abhängigkeit von der Dauer der Estrogen-Monotherapie und der Estrogendosis lag das erhöhte Risiko eines Endometriumkarzinoms in epidemiologischen Studien bei 5 bis 55 zusätzlich diagnostizierten Fällen pro 1.000 Frauen im Alter zwischen 50 und 65 Jahren.

Durch Zugabe eines Gestagens zu der Estrogen-Monotherapie für mindestens 12 Tage pro Zyklus kann dieses erhöhte Risiko vermieden werden. In der Million Women Study war nach 5-jähriger Anwendung einer kombinierten HRT (sequenziell oder kontinuierlich) das Risiko eines Endometriumkarzinoms nicht erhöht (RR 1,0 (95% KI 0,8-1,2)).

Ovarialkarzinomrisiko

Die Anwendung von Estrogen-Monoarzneimitteln oder kombinierten Estrogen-Gestagen-Arzneimitteln zur HRT ist mit einem geringfügig erhöhten Risiko verbunden, dass ein Ovarialkarzinom diagnostiziert wird (siehe Abschnitt 4.4).
Aus einer Meta-Analyse von 52 epidemiologischen Studien geht ein erhöhtes Ovarialkarzinomrisiko für Frauen hervor, die zurzeit HRT anwenden, im Vergleich zu Frauen, die HRT nie angewendet haben (RR 1.43, 95 % CI 1.31-1.56). Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die eine HRT 5 Jahre lang anwenden, tritt ein zusätzlicher Fall pro 2000 Anwenderinnen auf. Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die keine HRT anwenden, werden über einen 5-Jahres-Zeitraum etwa 2 Fälle von Ovarialkarzinom pro 2000 Frauen diagnostiziert.

Venöse Thromboembolien

Das Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie (VTE), z.B. einer Thrombose der tiefen Bein- bzw. Beckenvenen oder einer Lungeembolie, ist bei einer HRT um das 1,3 – 3fache erhöht.
Das Auftreten eines solchen Ereignisses ist während des ersten Behandlungsjahres wahrscheinlicher als in den Folgejahren der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4). Die diesbezüglichen Ergebnisse der

WHI-Studien sind im folgenden Abschnitt dargestellt:

Tabelle 5: WHI-Studien – zusätzliches Risiko für VTE nach 5-jähriger HRT

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

Koronare Herzkrankheit

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

Schlaganfall

Die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie oder einer kombinierten Estrogen-Gestagen-Therapie ist verbunden mit einem bis zu 1,5fachen erhöhten Risiko für einen ischämischen Schlaganfall. Das Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall ist unter einer HRT nicht erhöht.

Dieses relative Risiko ist unabhängig vom Alter oder von der Anwendungsdauer. Da das Ausgangsrisiko jedoch stark vom Alter abhängt ist, erhöht sich das Gesamtrisiko bei Frauen unter einer HRT mit zunehmendem Alter (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 6: Kombinierte WHI-Studien – zusätzliches Risiko für ischämischen Schlaganfall* nach 5-jähriger HRT

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Relatives Risiko (95% KI)	Zusätzliche Fälle bei 1.000 HRT-Anwenderinnen über 5 Jahre (95% KI)
50-59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)
* Es wurde nicht zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall unterschieden.			

In Zusammenhang mit einer Estrogen-/Gestagen-Behandlung wurden weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen berichtet:

- Erkrankungen der Gallenblase
- Haut- und Unterhauterkrankungen: Chloasma, Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura
- wahrscheinliche Demenz bei Frauen im Alter von über 65 Jahren (siehe Abschnitt 4.4)

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 WIEN, ÖSTERREICH,
Fax: + 43 (0) 50 555 36207, Website: http://www.basg.gv.at/,
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Untersuchungen zur akuten Toxizität deuten darauf hin, dass auch im Fall einer versehentlichen Einnahme eines Vielfachen der therapeutischen Dosis kein akutes Toxizitätsrisiko zu erwarten ist. Eine Überdosierung kann Übelkeit und Erbrechen hervorrufen und bei einigen Frauen kann es zu einer Abbruchblutung kommen. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Estrogene, feste Kombinationen
ATC-Code: G03FA15

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

Dienogest
Der Wirkstoff ist ein Nortestosteron-Derivat, mit einer 10-30-mal niedrigeren *in-vitro*-Affinität für den Progesteron-Rezeptor im Vergleich zu anderen synthetischen Gestagenen. *In-vivo*-Daten bei Tieren zeigten eine starke gestagene Wirksamkeit. Dienogest hat keine signifikante androgene, mineralocorticoide oder glukokortikoide-Aktivität *in vivo*
Da Estrogene das Wachstum des Endometriums fördern, erhöht die alleinige Estrogengabe das Risiko von Endometriumhyperplasie und Endometriumkarzinom. Die Zugabe eines Gestagens reduziert weitgehend das estrogeninduzierte Risiko einer Endometriumhyperplasie bei nicht-hysterektomierten Frauen.

Angaben zu den klinischen Studien
- Eine Verminderung der Wechseljahresbeschwerden wurde während der ersten Wochen der Behandlung erreicht.
- Nach zehn- bis zwölfmonatiger Behandlung werden ca. 89% der Frauen amenorrhoisch. Durchbruchblutungen und/oder Schmierblutungen traten bei 27,1% der Frauen während der ersten drei Behandlungsmonate und bei 11% der Frauen während des zehnten bis zwölften Behandlungsmonates auf.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Estradiolvalerat

Resorption
Estradiolvalerat wird nach oraler Gabe vollständig resorbiert. Eine Aufspaltung zu Estradiol und Valeriansäure findet während der Resorption über die Darmschleimhaut oder im Verlauf der ersten Leberpassage statt.
Nach einmaliger Gabe von Estradiolvalerat 1 mg/Dienogest 2 mg werden maximale Estradiol-Serumspiegel von 21 pg/ml innerhalb von etwa 6 Stunden erreicht.

Verteilung
Estradiol wird unspezifisch an Serum-Albuminen und spezifisch an das sexualhormonbindende Globulin (SHBG) gebunden. Nur 1 bis 2 % des Estradiols im Kreislauf liegt als freies Steroid vor; 40 bis 45 % sind an SHBG gebunden. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Estradiol beträgt nach einmaliger intravenöser Gabe ca. 1 l/kg.

Biotransformation
Die Spaltung in Estradiol und Valeriansäure führt zum Anstieg des natürlichen Estradiols und seiner Metaboliten Estron und Estriol. Die Valeriansäure wird sehr schnell metabolisiert. Nach oraler Gabe sind ca. 3 bis 6 % der Dosis direkt als Estradiol bioverfügbar.

Elimination
Die Plasmahalbwertszeit von zirkulierendem Estradiol beträgt etwa 90 Minuten. Nach oraler Verabreichung unterscheidet sich die Situation jedoch. Wegen des großen zirkulierenden Pools von Estrogensulfaten und Glucuroniden sowie der enterohepatischen Rezirkulation stellt die terminale Halbwertszeit von Estradiol nach oraler Verabreichung einen zusammengesetzten Parameter dar, der von allen diesen Prozessen abhängig ist und im Bereich von etwa 13-20 Stunden liegtSeine Metaboliten werden überwiegend mit dem Urin und nur zu ca. 10% mit den Faeces ausgeschieden.

Steady-State-Bedingungen
Nach täglicher Einnahme steigen die Serumspiegel bei Steady-State-Bedingungen, die nach 4 bis 7 Behandlungstagen erreicht werden, um das 2,2fache. Das Minimum, das Maximum und die durchschnittliche Estradiol-Serumkonzentration betragen im Steady-State 21 pg/ml, 43 pg/ml bzw. 33 pg/ml. Die Pharmakokinetik von Estradiol wird durch den SHBG-Spiegel beeinflusst.

Dienogest

Resorption
Dienogest wird nach oraler Gabe rasch und nahezu vollständig resorbiert. Die maximalen Serumkonzentrationen von 49 ng/ml werden 1,5 Stunden nach Einnahme von Estradiolvalerat 1 mg/Dienogest 2 mg erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt etwa 91 %. Die Pharmakokinetik von Dienogest ist dosisproportional im Bereich von 1 bis 8 mg.

Verteilung
Dienogest wird an Serumeiweiß gebunden. Es bindet nicht an das sexualhormonbindende Globulin (SHBG) bzw. corticoid-bindende Globulin (CBG).
10% der Gesamtserumkonzentration von Dienogest liegen als freies Steroid vor, 90 % sind unspezifisch an Albumin gebunden. Das scheinbare Verteilungsvolumen (VD/F) von Dienogest beträgt bei postmenopausalen Frauen 51 l.

Biotransformation

Dienogest wird nahezu vollständig über die bekannten Wege des Steroid-Metabolismus (Hydroxylierung und Konjugation) metabolisiert, vorwiegend durch CYP3A4. Diepharmakologisch inaktiven Metabolite werden schnell ausgeschieden, wodurch Dienogest als Hauptkomponente im Plasma verbleibt und dortca. 50% der zirkuliernenden Dienogest-Abbauprodukte ausmacht. Die komplette Ausscheidung nach intravenöser Darreichung von 3H-Dienogest wurde mit 5,1 l/h berechnet.

Elimination
Nach Gabe von Estradiolvalerat 1 mg/Dienogest 2 mg beträgt die terminale Halbwertszeit von Dienogest bei postmenopausalen Frauen 10,5 Stunden. Nach oraler Gabe von 0,1 mg/kg wird Dienogest nach Metabolisierung über Urin und Faeces im Verhältnis 3:1 ausgeschieden. Die Halbwertszeit der renalen ausgeschiedenen Metaboliten beträgt 14 Stunden. 86% der oral verabreichten Dosis werden innerhalb von 6 Tagen ausgeschieden, die Hauptmenge davon vorwiegend über den Urin innerhalb der ersten 24 Stunden.

Steady-State-Bedingung

Nach wiederholter täglicher Gabe steigt der Dienogest-Serumspiegel auf das etwa 1,3fache und erreicht Steady-State-Bedingung nach 3 bis 4 Behandlungstagen. Die Pharmakokinetik von Dienogest nach wiederholter Gabe von Estradiolvalerat 1 mg/Dienogest 2 mg kann aus der Pharmakokinetik nach einmaliger Gabe abgeleitet werden. Im Steady-State betragen die Dienogest-Serumkonzentrationen im Minimum 10 ng/ml, im Maximum 63 ng/ml und im Durchschnitt 25 ng/ml.

Die Pharmakokinetik von Dienogest wird nicht durch den SHBG-Spiegel beeinflusst.

Zur Pharmakokinetik von Estradiolvalerat 1 mg/Dienogest 2 mg bei Patientinnen mit renaler oder hepatischer Insuffizienz liegen keine Angaben vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Estradiolvalerat
Das Toxizitätsprofil von Estradiol ist gut bekannt. Außer den bereits in anderen Abschnitten dieser Fachinformation aufgeführten Daten gibt es für den Verschreibenden keine weiteren präklinischen Daten, die von Bedeutung sind.

Dienogest
Die im Rahmen von konventionellen Studien erhobenen präklinischen Daten zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität nach einmaliger sowie wiederholter Gabe, Genotoxizität, Karzinogenität Reproduktion- und Entwicklungstoxizität zeigen kein spezielles Risiko für den Menschen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Maisstärke, vorverkleistert

Povidon K30
Magnesiumstearat

Tablettenfilm
Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E171)
Macrogol/PEG 3350
Talkum
Eisen-III-oxid (rot)(E172)
Eisen-III-oxid (schwarz) (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus PVC/PVDC/Aluminium
Eine Faltschachtel enthält 1x28, 3x28 oder 6x28 Filmtabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Exeltis Germany GmbH
Adalperostraße 84
85737 Ismaning
Deutschland
Telefon: 089 4520529-0
Telefax: 089 4520529-99
germany@exeltis.com

Vertrieb in Österreich durch:
Exeltis Austria GmbH
Judenplatz 7/Top 2
1010 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

135862

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. Oktober 2014
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. Juni 2019

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Rezept- und apothekenpflichtig