

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lyzbet® 4 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Weißer, wirkstoffhaltige Filmtabletten:

Jede Filmtablette enthält 4 mg Drospirenon.

Grüne Placebo Filmtabletten:

Diese Filmtabletten enthalten keinen Wirkstoff.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede weiße, wirkstoffhaltige Filmtablette enthält 17,5 mg Lactose.

Jede grüne Placebo Filmtablette enthält 55,5 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Die wirkstoffhaltigen Filmtabletten sind runde, weiße Filmtabletten mit den Buchstaben „E“ und „D“ als Prägung auf den gegenüberliegenden Seiten und einem Durchmesser von 5 mm.

Die Placebo Filmtabletten sind runde, grüne Filmtabletten mit dem Buchstaben „E“ und der Zahl „4“ als Prägung auf den gegenüberliegenden Seiten und einem Durchmesser von 5 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Orale Kontrazeption.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Art der Einnahme von Lyzbet

Jeweils eine Filmtablette muss täglich an 28 aufeinanderfolgenden Tagen eingenommen werden; eine weiße, wirkstoffhaltige Filmtablette täglich während der ersten 24 Tage und eine grüne, wirkstofffreie Filmtablette täglich während der 4 folgenden Tage. Die Filmtabletten müssen jeden Tag etwa zur gleichen Uhrzeit eingenommen werden, damit der Abstand zwischen zwei Tabletteneinnahmen stets 24 Stunden beträgt. Die Filmtabletten müssen in der Reihenfolge eingenommen werden, wie es auf der Blisterpackung abgebildet ist. Etiketten mit den 7 Wochentagen sind dafür vorhanden. Die Anwenderin muss das Etikett wählen, welches mit dem Wochentag beginnt, an dem sie die Einnahme startet und muss es auf eine Blisterpackung kleben.

Die erste Filmtablette ist am ersten Tag der Regelblutung einzunehmen. Danach wird fortlaufend jeden Tag eine Filmtablette eingenommen. Mit einer neuen Blisterpackung wird direkt am Tag nach der bisherigen begonnen, ohne Einnahmepause dazwischen.

Beginn der Einnahme von Lyzbet

Bisher (im letzten Monat) keine Anwendung hormoneller Kontrazeptiva

Mit der Tabletteneinnahme wird normalerweise am 1. Tag des natürlichen Menstruationszyklus der Frau (also am 1. Tag der Regelblutung) begonnen. Zusätzliche Methoden der Empfängnisverhütung sind in diesem Fall nicht erforderlich.

Nach einem Abort im ersten Trimenon

Nach einem Abort im ersten Trimenon wird empfohlen, mit der Einnahme von Lyzbet sofort nach dem Abort zu beginnen. Zusätzliche Methoden der Empfängnisverhütung sind in diesem Fall nicht erforderlich.

Nach einer Geburt oder einem Abort im zweiten Trimenon

Der Frau sollte empfohlen werden, mit der Einnahme an einem beliebigen Tag zwischen Tag 21 und Tag 28 nach der Entbindung oder der Beendigung einer Schwangerschaft im zweiten Trimester zu beginnen. Bei einem Einnahmebeginn von Lyzbet nach Tag 28, jedoch noch vor erneutem Einsetzen der Menstruation, muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen und eine zusätzliche Methode zur Empfängnisverhütung innerhalb der ersten Woche der Einnahme angewendet werden.

Hinweise für stillende Frauen siehe Abschnitt 4.6.

Umstellung von einem kombinierten hormonellen Kontrazeptivum (kombiniertes orales Kontrazeptivum [KOK], Vaginalring oder transdermales Pflaster)

Die Frau beginnt mit der Einnahme von Lyzbet vorzugsweise am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette des bisherigen KOK oder am Tag der Entfernung des Vaginalrings oder transdermalen Pflasters. In diesen Fällen ist die Anwendung einer zusätzlichen Methode der Empfängnisverhütung nicht notwendig.

Die Frau kann mit der Einnahme von Lyzbet auch spätestens am Tag nach dem üblichen tabletten-, pflaster- oder ringfreien Zeitraum bzw. nach dem Placebotabletten-Intervall des bisherigen kombinierten hormonellen Kontrazeptivums beginnen. In diesem Fall wird jedoch in den ersten 7 Tagen der Tabletteneinnahme die zusätzliche Anwendung einer Barrieremethode empfohlen.

Umstellung von einem reinen Gestagenpräparat (Minipille, Injektion, Implantat) oder von einem Gestagen freisetzenden Intrauterinpeessar [IUP]

Die Frau kann von der Minipille jeden Tag wechseln. Sie beginnt mit der Einnahme von Lyzbet am nächsten Tag, jedoch innerhalb von 24 Stunden nach der letzten Einnahme der Minipille. Die Frau kann von einem Implantat oder einem IUP am Tag der Entfernung wechseln. Die Frau kann bei einem Wechsel von einem Injektionspräparat an dem Tag mit der Einnahme von Lyzbet beginnen, an dem die nächste Injektion fällig wäre. In all diesen Fällen ist die zusätzliche Anwendung einer Barrieremethode nicht notwendig.

Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme

Der Abstand zwischen zwei Filmtabletten sollte immer 24 Stunden betragen. Bei einer verspäteten Einnahme weniger als 24 Stunden ist der kontrazeptive Schutz nicht herabgesetzt. Die Anwenderin sollte die Filmtablette einnehmen, sobald sie sich daran erinnert, und anschließend die Filmtabletten zur gewohnten Zeit einnehmen.

Bei einer verspäteten Einnahme einer weißen, wirkstoffhaltigen Filmtablette mehr als 24 Stunden kann der kontrazeptive Schutz herabgesetzt sein.

In den darauffolgenden 7 Tagen sollte dann zusätzlich eine Barrieremethode, wie z. B. ein Kondom, verwendet werden. Die Einnahme der letzten vergessenen Filmtablette ist so schnell wie möglich

nachzuholen, auch wenn das bedeutet, dass zwei Filmtabletten zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit.

Wenn in der ersten Einnamewoche von Lyzbet ein oder mehrere Filmtabletten vergessen wurden und in den 7 Tagen vor der vergessenen Einnahme Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Wenn die Einnahme einer oder mehrerer Filmtabletten in der dritten Einnamewoche vergessen wurde, besteht aufgrund des bevorstehenden hormonfreien Intervalls ein Risiko für eine verminderte Zuverlässigkeit des kontrazeptiven Schutzes. Durch Anpassung des Tabletteneinnahmeschemas kann jedoch einem verminderten kontrazeptiven Schutz noch vorgebeugt werden. Die Einnahme der letzten vergessenen Filmtablette ist so schnell wie möglich nachzuholen, auch wenn das bedeutet, dass zwei Filmtabletten zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die weitere Einnahme von wirkstoffhaltigen Filmtabletten erfolgt dann zur gewohnten Zeit. Die Anwenderin wird angewiesen die Placebo Filmtabletten nicht einzunehmen, sondern mit dem nächsten Blister mit wirkstoffhaltigen Filmtabletten zu beginnen.

Vergessene (grüne) Placebo Filmtabletten können vernachlässigt werden. Diese sollten jedoch verworfen werden, um das Intervall zwischen den wirkstoffhaltigen Filmtabletten nicht ungewollt zu verlängern.

Verhalten bei gastrointestinalen Störungen

Bei schweren gastrointestinalen Störungen (z. B. Erbrechen oder Durchfall) ist die Resorption möglicherweise unvollständig und zusätzliche Verhütungsmaßnahmen sind anzuwenden.

Bei Erbrechen oder Durchfall innerhalb von 3 – 4 Stunden nach der Einnahme einer Filmtablette ist so rasch wie möglich eine neue (Ersatz-)Filmtablette einzunehmen. Die neue Filmtablette ist möglichst innerhalb von 24 Stunden nach der üblichen Einnahmezeit einzunehmen. Wenn mehr als 24 Stunden vergangen sind, empfiehlt sich die im Abschnitt 4.2 unter "Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme" genannte Vorgehensweise für vergessene Filmtabletten. Falls die Anwenderin das gewohnte Einnahmeschema nicht verändern will, muss sie die Ersatzfilmtablette(n) aus einer anderen Blisterpackung einnehmen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lyzbet wurden bei Frauen im gebärfähigen Alter untersucht. Es wird angenommen, dass die Sicherheit und Wirksamkeit bei postpubertären Jugendlichen unter 18 Jahren und bei Anwenderinnen über 18 Jahre gleich sind. Die Einnahme dieses Arzneimittels vor der Menarche ist nicht indiziert.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Bei Vorliegen einer der folgenden Erkrankungen dürfen Gestagen-Monopräparate, wie Lyzbet, nicht eingenommen werden. Wenn eine dieser Erkrankungen während der Einnahme von Lyzbet auftritt, muss die Einnahme sofort abgebrochen werden:

- Aktive venöse thromboembolische Erkrankung.
- Frühere oder aktuell bestehende schwere Lebererkrankung bis zur Normalisierung der Leberfunktionswerte.
- Schwere Niereninsuffizienz oder akutes Nierenversagen.
- Bestehende oder vermutete geschlechtshormonabhängige Malignome.
- Nicht abgeklärte vaginale Blutungen.
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Beim Vorliegen einer der im Folgenden genannten Umstände/Risikofaktoren ist eine individuelle Abwägung des Nutzens und der möglichen Risiken bei einer Einnahme von Lyzbet vorzunehmen und mit der Frau zu besprechen, bevor sie sich für die Einnahme von Lyzbet entscheidet. Bei einer Verschlechterung, Exazerbation oder erstmaligem Auftreten eines dieser Zustände soll sich die Frau an ihren Arzt wenden. Der Arzt wird dann entscheiden, ob die Anwendung von Lyzbet beendet werden soll.

Hyperkaliämie

Drospirenon ist ein Aldosteron-Antagonist mit kaliumsparenden Eigenschaften. In den meisten Fällen ist nicht mit einem Anstieg des Serumspiegels von Kalium zu rechnen. Jedoch wird empfohlen, während des ersten Behandlungszyklus den Serumspiegel bei Frauen mit einer Niereninsuffizienz oder bereits früher behandelten, hohen Kalium-Werten bzw. bei gleichzeitiger Anwendung von kaliumsparenden Arzneimitteln zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Kreislaufkrankungen

Epidemiologische Studien geben wenig Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Gestagen-Monopräparaten und einem erhöhten Risiko für Myokardinfarkte oder zerebrale Thromboembolien. Vielmehr steht das Risiko von kardiovaskulären und zerebralen Ereignissen in Verbindung mit zunehmendem Alter, Bluthochdruck und Rauchen. Bei Frauen mit Bluthochdruck kann das Risiko eines Schlaganfalls bei der Einnahme von Gestagen-Monopräparaten leicht erhöht sein.

Einige Studien weisen, obwohl statistisch nicht signifikant, auf ein möglicherweise leicht erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie) im Zusammenhang mit der Einnahme von Gestagen-Monopräparaten hin. Allgemein anerkannte Risikofaktoren für venöse Thromboembolien (VTE) sind eine positive persönliche oder Familienanamnese (VTE bei einem Geschwister oder Elternteil in relativ jungen Jahren), Alter, Übergewicht, längerfristige Immobilisierung, größere operative Eingriffe oder ausgedehnte Traumen.

Die Einnahme ist sofort abzubrechen, wenn Symptome eines arteriellen oder venösen thrombotischen Ereignisses auftreten oder der Verdacht darauf besteht. Im Falle einer längerfristigen Immobilisierung auf Grund einer Operation oder Krankheit ist es ratsam, Lyzbet abzusetzen.

Knochenwachstum

Unter der Behandlung mit Lyzbet sinkt der Serumspiegel von Estradiol auf Werte ab, welche denen der frühen Follikelphase entsprechen. Es ist bisher nicht bekannt, ob diese Abnahme eine klinisch relevante Auswirkung auf die Knochenmineraldichte hat. Der Verlust an Knochenmineraldichte ist besonders kritisch während der Adoleszenzperiode und des jungen Erwachsenenalters, da beides kritische Zeitpunkte für den Zuwachs an Knochendichte sind. Es ist nicht bekannt, ob eine Abnahme der Knochenmineraldichte in dieser Gruppe zu einer Verminderung der maximalen Knochenmasse und zu einer Erhöhung des Frakturrisikos im späteren Leben führt.

Brustkrebs

Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien hat ein leicht erhöhtes relatives Brustkrebsrisiko (RR = 1,24) bei Frauen ergeben, die gegenwärtig orale Kontrazeptiva [OK], hauptsächlich Estrogen-Gestagen-Präparate, anwenden. Dieses zusätzliche Risiko geht innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen der kombinierten OK [KOK] allmählich wieder zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die Anzahl zusätzlicher Brustkrebsdiagnosen bei Anwenderinnen von KOK oder solchen, die kürzlich KOK eingenommen haben, gering im Vergleich zum Gesamtrisiko, an Brustkrebs zu erkranken. Ein Kausalzusammenhang wurde mit diesen Studien nicht bewiesen. Das beobachtete erhöhte Risikomuster kann an einer frühzeitigen Diagnose des Brustkrebses bei OK-Anwenderinnen, den biologischen Wirkungen von OK oder einer Kombination beider Faktoren liegen. Brustkrebs, der bei Anwenderinnen von OK diagnostiziert wird, scheint klinisch weniger weit fortgeschritten zu sein als Krebs bei Frauen, die noch nie OK verwendet haben.

Das Risiko, dass Brustkrebs bei Anwenderinnen von Gestagen-Monopräparaten diagnostiziert wird, bewegt sich möglicherweise in der gleichen Größenordnung wie das in Zusammenhang mit KOK. Die Hinweise im Falle von Gestagen-Monopräparaten basieren jedoch auf wesentlich kleineren Anwenderpopulationen und haben deshalb weniger Aussagekraft als die für KOK.

Andere Tumore

In seltenen Fällen sind bei Anwenderinnen von kombinierten hormonalen Kontrazeptiva gutartige und noch seltener bösartige Lebertumore beobachtet worden. In Einzelfällen führten diese Tumore zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen. Wenn starke Oberbauchbeschwerden, eine Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominellen Blutung bei Anwenderinnen auftreten, muss ein Lebertumor in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden.

Ektope Schwangerschaft

Bei den herkömmlichen reinen Gestagen-Kontrazeptiva ist der Schutz vor einer Extrauterin gravidität weniger zuverlässig als bei KOK. Dies wurde mit dem häufigen Auftreten von Ovulationen unter der Einnahme von reinen Gestagen-Kontrazeptiva in Zusammenhang gebracht. Obwohl Lyzbet die Ovulation zuverlässig verhindert, sollte bei Amenorrhoe oder Unterleibsschmerzen differentialdiagnostisch auch eine Extrauterin gravidität erwogen werden.

Leberfunktionsstörung

Bei Auftreten von Gelbsucht muss die Lyzbet-Einnahme sofort beendet werden. Steroidhormone werden bei Patientinnen mit eingeschränkter Leberfunktion möglicherweise nur in geringem Ausmaß metabolisiert. Bei akuten oder chronischen Leberfunktionsstörungen muss die Einnahme von Lyzbet möglicherweise so lange unterbrochen werden, bis die Leberwerte sich normalisiert haben und die Einnahme von Lyzbet als Auslöser für die Störung der Leberfunktion ausgeschlossen werden kann.

Diabetes

Obwohl Gestagene die periphere Insulinresistenz und Glukosetoleranz möglicherweise beeinflussen können, gibt es keine Hinweise darauf, dass das Diabetes-Therapieschema unter der Einnahme von OKs wie z. B. Lyzbet geändert werden muss. Dennoch sollen Patientinnen mit Diabetes in den ersten Monaten der Einnahme sorgfältig überwacht werden. Besondere Aufmerksamkeit ist bei Diabetikerinnen mit Beteiligung des Blutgefäßsystems geboten.

Sonstige Erkrankungen

Wenn sich während der Einnahme von Lyzbet ein anhaltender Bluthochdruck entwickelt oder ein erheblicher Blutdruckanstieg auf Antihypertensiva nicht ausreichend anspricht, ist ein Absetzen von Lyzbet zu erwägen.

Wie bei anderen hormonalen Kontrazeptiva können Chloasmen gelegentlich auftreten, insbesondere bei Frauen mit Chloasma gravidarum in der Anamnese. Frauen mit der Veranlagung für Chloasmen müssen daher während der Einnahme von Lyzbet Sonne oder ultraviolettes Licht meiden.

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 soll 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.

Folgende Erkrankungen/Störungen wurden sowohl während der Schwangerschaft als auch während der Anwendung von Sexualsteroiden beobachtet, jedoch wurde ein Zusammenhang mit der Anwendung von Gestagenen bislang nicht belegt: Ikterus und/oder Pruritus infolge einer Cholestase; Bildung von Gallensteinen; Porphyrie; systemischer Lupus erythematodes; hämolytisch-urämisches Syndrom; Chorea Sydenham; Herpes gestationis; Hörverlust durch Otosklerose; (hereditäres) Angioödem.

Jede weiße, wirkstoffhaltige Filmtablette enthält 17,50 mg Lactose und jede grüne Placebo Filmtablette enthält 55,50 mg Lactose-Monohydrat. Patientinnen mit der seltenen hereditären

Galactose-Intoleranz, völligem Laktase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Einnahme von Lyzbet muss eine vollständige Anamnese (inklusive Familienanamnese) erhoben und eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Der Blutdruck ist zu messen und eine körperliche Untersuchung ist durchzuführen, die sich an den Gegenanzeigen (siehe Abschnitt 4.3) und Warnhinweisen (siehe Abschnitt 4.4) orientiert. Die Anwenderin ist anzuweisen, die Packungsbeilage sorgfältig zu lesen und die darin gegebenen Ratschläge zu befolgen. Die Häufigkeit und Art der Untersuchungen soll den gängigen Untersuchungsleitlinien entsprechen und individuell auf die Frau abgestimmt werden.

Die Frau ist darüber aufzuklären, dass orale Kontrazeptiva nicht vor HIV Infektionen (AIDS) und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten schützen.

Veränderungen des Blutungsmusters

Während der Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva wie Lyzbet, die die Ovulation verhindern, können Veränderungen des Blutungsmusters auftreten (siehe Abschnitt 5.1).

Falls die Blutungen sehr häufig oder unregelmäßig auftreten, ist eine andere Verhütungsmethode in Betracht zu ziehen. Falls die Symptome weiterhin bestehen, muss eine organisch-bedingte Ursache ausgeschlossen werden. Die Behandlung von Amenorrhoe während der Anwendung ist davon abhängig, ob die Einnahme der Filmtabletten nach vorgegebenen Einnahmeschema erfolgte und umfasst gegebenenfalls einen Schwangerschaftstest.

Im Falle einer Schwangerschaft muss die Einnahme gestoppt werden.

Reduzierte Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von OKs kann z. B. im Falle einer vergessenen Filmtablette (siehe Abschnitt 4.2), einer gastrointestinalen Störung (siehe Abschnitt 4.2) oder durch andere Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.5) vermindert sein.

Laboruntersuchungen

Die Anwendung von kontrazeptiven Steroiden kann das Ergebnis mancher Laboruntersuchungen beeinflussen. Dies umfasst die biochemischen Parameter der Leber, Schilddrüse, Nebennieren- und Nierenfunktion, Plasmaspiegel von (Träger-) Proteinen, z. B. kortikosteroidbindendes Globulin und Lipid/Lipoprotein Fraktionen, Parameter des Kohlehydratstoffwechsels sowie Parameter der Gerinnung und Fibrinolyse.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Einfluss anderer Arzneimittel auf Lyzbet

Wechselwirkungen können zwischen Lyzbet und Arzneimitteln auftreten, die mikrosomale Enzyme induzieren, was zu einer erhöhten Clearance von Sexualhormonen und zu Durchbruchblutungen und/oder zum Versagen der Kontrazeption führen kann.

Handhabung

Eine Enzyminduktion kann bereits nach wenigen Behandlungstagen beobachtet werden. Die maximale Enzyminduktion wird üblicherweise innerhalb weniger Wochen festgestellt. Nach Beendigung der Arzneimitteltherapie kann die Enzyminduktion für ca. 4 Wochen erhalten bleiben.

Kurzzeitbehandlung

Frauen, die mit enzyminduzierenden Arzneimitteln behandelt werden, sollten zusätzlich zu dem Gestagenpräparat eine Barrieremethode oder eine andere kontrazeptive Methode anwenden. Die Barrieremethode muss während der gesamten Zeit der gleichzeitigen Anwendung und bis 28 Tage nach deren Beendigung angewendet werden.

Wenn die Therapie über das Einnahmeende der wirkstoffhaltigen Filmtabletten des Blisters des Gestagenpräparates hinausgeht, müssen die Placebo Filmtabletten entsorgt und mit dem nächsten Gestagenpräparat Blister begonnen werden.

Langzeitbehandlung

Bei einer Langzeitbehandlung mit enzyminduzierenden Arzneimitteln, wird eine andere verlässliche, nicht hormonelle Methode zur Kontrazeption empfohlen.

Die folgenden Wechselwirkungen wurden in der Literatur berichtet, wobei sich der Großteil auf kombinierte Kontrazeptiva, gelegentlich auch auf Gestagen-Monopräparate bezieht.

Substanzen, die die Clearance von Sexualhormonen erhöhen (verminderte Wirksamkeit durch Enzyminduktion), z. B.:

Barbiturate, Bosentan, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Rifampicin sowie die HIV Arzneimittel Ritonavir, Nevirapin und Efavirenz und möglicherweise auch Felbamat, Griseofulvin, Oxcarbazepin, Topiramat und Produkte, die das pflanzliche Arzneimittel Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten.

Substanzen mit variablen Wirkungen auf die Clearance von Sexualhormonen

Bei gleichzeitiger Einnahme/Anwendung mit Sexualhormonen können viele Kombinationen von HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Nelfinavir) und nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (z. B. Nevirapin, Efavirenz) und/oder Kombinationen mit Arzneimitteln gegen das Hepatitis-C-Virus (HCV) (z. B. Boceprevir, Telaprevir) die Plasmakonzentrationen von Gestagenen erhöhen oder erniedrigen. In einigen Fällen kann der Nettoeffekt dieser Veränderungen klinisch relevant sein.

Daher sind die Fachinformationen der gleichzeitig angewendeten HIV/HCV-Arzneimittel zu berücksichtigen, um mögliche Wechselwirkungen und alle damit verbundenen Empfehlungen zu ermitteln. Im Zweifelsfall sollen Patientinnen, unter Protease-Inhibitor- oder nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitor Therapie, zusätzlich eine Barrieremethode verwenden.

Substanzen, die die Clearance der Sexualhormone senken (Enzyminhibitoren):

Es ist nicht bekannt, inwiefern mögliche Interaktionen mit Enzyminhibitoren klinisch relevant sind.

Eine gleichzeitige Verabreichung von starken oder mäßig starken CYP3A4-Hemmern, wie z. B. Azol-Antimykotika (z. B. Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol), Verapamil, Makrolide (z. B. Clarithromycin, Erythromycin), Diltiazem und Grapefruitsaft, kann die Serumkonzentrationen von Gestagenen erhöhen.

In einer Studie mit Mehrfachdosierung, führte die tägliche Verabreichung des starken CYP3A4-Inhibitors Ketoconazol in Kombination mit zwei Drospirenon-haltigen Hormonpräparaten (Drospirenon 3 mg + Estradiol 1,5 mg und Drospirenon 3 mg + Ethinylestradiol 0,02 mg) über 10 Tage hinweg zu einer 2,3-fachen bzw. 2,7-fachen Erhöhung der AUC (0-24 h) von Drospirenon.

Einfluss von Lyzbet auf andere Arzneimittel

Hormonelle Kontrazeptiva können den Metabolismus anderer Wirkstoffe beeinflussen. Dementsprechend können Plasma- und Gewebekonzentrationen anderer Wirkstoffe ansteigen (z. B. Ciclosporin) oder abnehmen (z. B. Lamotrigin).

In-vitro und *In-vivo*-Studien zu Wechselwirkungen an weiblichen Probanden mit Omeprazol, Simvastatin oder Midazolam als Markersubstrat, zeigten, dass eine klinisch relevante Wechselwirkung von Drospirenon mit dem Cytochrom-P450-beteiligten Metabolismus anderer Wirkstoffe unwahrscheinlich ist.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Publizierte Daten zeigten, bei gleichzeitiger Einnahme von Drospirenon und ACE-Inhibitoren oder NSAIDs bei Patientinnen ohne Nierenfunktionsstörung, keinen signifikanten Effekt auf den

Serumkaliumspiegel. Jedoch wurde die gleichzeitige Einnahme von Lyzbet und Aldosteron-Antagonisten oder kaliumsparenden Diuretika nicht untersucht. Daher sollte der Serumspiegel von Kalium während des ersten Behandlungszyklus kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Lyzbet ist während der Schwangerschaft nicht indiziert.

Wenn während der Behandlung mit Lyzbet eine Schwangerschaft eintritt, muss das Arzneimittel abgesetzt werden.

Aus epidemiologischen Studien ergab sich weder ein erhöhtes Risiko für angeborene Fehlbildungen bei Kindern, deren Mütter Drospirenon vor der Schwangerschaft einnahmen, noch eine teratogene Wirkung bei versehentlicher Drospirenon-Einnahme während der Frühschwangerschaft.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Basierend auf diesen Daten können Nebenwirkungen aufgrund der hormonalen Effekte des Wirkstoffes nicht ausgeschlossen werden.

Stillzeit

Geringe Mengen von Drospirenon gehen in die Muttermilch über. Die tägliche Dosis Drospirenon im Säugling entspricht < 1 % der mütterlichen Dosis. Daher sind bei therapeutischen Dosen von Lyzbet keine Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Kinder zu erwarten. Basierend auf den vorhandenen Daten kann Lyzbet während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Lyzbet ist zur Schwangerschaftsverhütung indiziert.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Lyzbet 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 hormonellen Kontrazeptiva beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Blutungsunregelmäßigkeiten (siehe Abschnitt 5.1).

Die häufigsten in einer Langzeitstudie mit mehr als 9 Zyklen dauernden Behandlung mit Drospirenon (2.700 Frauen) berichteten Nebenwirkungen waren Akne (3,8 %), Zwischenblutungen (2,9 %), Kopfschmerzen (2,7 %) und Brustschmerzen (2,2 %).

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Alle Nebenwirkungen, die während Kurz- und Langzeitstudien mit Lyzbet gemeldet wurden, sind in folgender Tabelle gelistet.

Sämtliche Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen und ihrer Häufigkeit aufgelistet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) und selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$).

Systemorganklasse (MedDRA Version 17.1)	Häufig	Gelegentlich	Selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Vaginale Infektionen	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen		Uterine Leiomyome	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie	
Erkrankungen des Immunsystems		Hypersensibilität	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitzunahme Hyperkaliämie	
Psychiatrische Erkrankungen	Verminderte Libido Stimmungsschwankungen	Angstzustände Depression Depressive Stimmung	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel	
Augenerkrankungen			Kontaktlinsen-unverträglichkeit
Gefäßerkrankungen		Hitzewallungen Hypertension	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit Bauchschmerzen	Erbrechen Diarrhoe Obstipation	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Akne	Haarausfall Extremes Schwitzen Hautausschlag Seborrhoe Pruritus Dermatitis	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Polyurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustbeschwerden Metrorrhagie Vaginale Blutungen Dysmenorrhoe Unregelmäßige Blutungen	Amenorrhoe Menstruationsstörungen Unterleibsschmerzen Ovarialzyste Vulvovaginale Trockenheit Vaginaler Ausfluss	Zyste in der Brust Zervikale Dysplasie Galaktorrhoe Vulvovaginaler Pruritus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit Periphere Ödeme	
Untersuchungen	Gewichtszunahme	Lebertransaminasen-Werte erhöht Bilirubin-Wert erhöht Kreatin-Phosphokinase-Wert erhöht Gamma-Glutamyltransferase-Wert erhöht Triglycerid-Wert erhöht	Gewichtsabnahme

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 unerwünschte Wirkungen infolge einer Überdosierung vor. Durch eine Überdosierung möglicherweise hervorgerufene Symptome sind Übelkeit, Erbrechen und leichte vaginale Blutungen. Es gibt kein Antidot, die Behandlung erfolgt symptomatisch.

Drospirenon verhält sich jedoch analog zu Spironolacton, welches antimineralokortikoide Eigenschaften aufweist. Im Falle einer Überdosis müssen daher die Serumspiegel von Kalium und Natrium überwacht werden, wenn es Anzeichen einer metabolischen Azidose gibt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hormonelle Kontrazeptiva zur systemischen Anwendung, Gestagene, ATC-Code: G03AC10

Wirkmechanismus

Lyzbet ist ein reines Gestagen-Kontrazeptivum und enthält das Gestagen Drospirenon, welches zu den Derivaten von Spironolacton zählt.

In therapeutischer Dosierung besitzt Drospirenon auch antiandrogene und schwach antimineralokortikoide Eigenschaften. Es hat keine östrogenen, glukokortikoiden- und antiglukokortikoiden Wirkungen. Damit besitzt Drospirenon ein pharmakologisches Profil, das dem des natürlichen Hormons Progesteron sehr ähnlich ist.

Aus klinischen Studien zu kombinierten hormonalen Kontrazeptiva, die 3 mg Drospirenon und 0,02 mg Ethinylestradiol enthalten, gibt es Hinweise, dass die schwach antimineralokortikoiden Eigenschaften zu einer schwachen antimineralokortikoiden Wirkung führen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die kontrazeptive Wirkung von Lyzbet wird in erster Linie durch eine Ovulationshemmung erreicht. Drospirenon zeigt eine starke antigonadotrope Aktivität, die durch Unterdrückung des Luteinisierenden Hormons (LH) sowohl die Follikelstimulation als auch die Ovulation hemmt. Eine Erhöhung der Viskosität des Zervixschleims gehört zu den weiteren Wirkungen von Drospirenon. Drospirenon übt einen progestationalen Einfluss auf das Endometrium aus, welches dadurch abnimmt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer randomisierten, Open-Label Phase II Studie an 60 gesunden, jungen Frauen wurde das ovulationsinhibierende Potential von Lyzbet (tägliche Verabreichung von 4 mg nicht-mikronisiertem Drospirenon über 24 Tage hinweg) anhand der Ovarialaktivität [Follikelwachstum, endogene Estradiol- und Progesteron-Konzentrationen im Serum (Hoogland score)] im Vergleich zu einer täglichen Verabreichung von 0,075 mg Desogestrel über 28 Tage hinweg während einer Dauer von

zwei Anwendungszyklen bewertet. Im ersten Zyklus wurde bei keiner der beiden Anwendungen eine Ovulation festgestellt. Im zweiten Zyklus wurde sowohl in jener Gruppe eine Ovulation festgestellt, die Lyzbet einnahm, als auch in jener Gruppe, die 0,075 mg Desogestrel einnahm.

In einer Phase II Studie mit 130 Frauen konnte gezeigt werden, dass Lyzbet die Ovulation bei vier vorgegebenen, verspäteten Einnahmen von 24 Stunden an den Tagen 3, 6, 11 und 22 weiterhin unterdrückte.

In zwei Multicenter Phase III europaweiten Studien, aufgeteilt auf eine single-arm Studie und eine Kontrollstudie mit Desogestrel 0,075 mg, wurden 1596 Frauen über einen Zeitraum von 9 bis 13 aufeinanderfolgenden Zyklen mit Lyzbet und 341 Frauen mit Desogestrel über 9 Monate hinweg behandelt. In der zusammengelegten Auswertung dieser beiden Studien wurden die folgenden Pearl Indexe berechnet:

Pearl Index (Alter: 18 – 45 Jahre), Anwendungs- und Methodenfehler: 0,73 (oberes Limit 95 % Konfidenzintervall 1,43).

Pearl Index (Alter: 18 – 35 Jahre), Anwendungs- und Methodenfehler: 0,93 (oberes Limit 95 % Konfidenzintervall 1,84).

In einer single-arm Multicenter Phase III US-amerikanischen Studie an 39 US-Standorten wurde die Wirksamkeit anhand der Daten von 953 Frauen im Alter von ≤ 35 Jahren mit 5.547 verfügbaren Zyklen untersucht. Während dieser Zyklen wurden 17 (1,8 %) Schwangerschaften bestätigt (ungeachtet einer Bestätigung mittels Urin- oder Serum-Schwangerschaftstest am Standort), was zu einem Pearl Index von 4,0 (2,3, 6,4) führt (KI = 95 %).

Blutungsmuster

In einer 9-monatigen vergleichenden, doppelblinden Studie wurden die Blutungsmuster während der kontinuierlichen Einnahme von Lyzbet im Vergleich zu 0,075 mg Desogestrel untersucht.

Das Auftreten von Entzugsblutungen (definiert als Blutung, die während des 4-tägigen hormonfreien Intervalls von Lyzbet auftritt und bis zu 8 Tage andauern kann) bei weniger als 40 % der Probandinnen wurde am häufigsten während des ersten Zyklus beobachtet. Mit der Zeit nahm die Häufigkeit ab. Nach einer 9-monatigen Anwendung wurden Entzugsblutungen nur noch bei weniger als 20 % der Probandinnen beobachtet.

Die durchschnittliche Anzahl an Tagen mit Blutungen oder Schmierblutungen in der Lyzbet Gruppe im Vergleich zu der Desogestrel Gruppe während der Zyklen 2 – 4 betrug $13,1 \pm 13,0$ bzw. $16,9 \pm 16,9$ ($p=0,0149$). Die durchschnittliche Anzahl an Tagen mit Blutungen oder Schmierblutungen während der Zyklen 7 – 9 betrug $9,7 \pm 10,4$ bzw. $10,8 \pm 13,3$.

In derselben Studie wurde bei Probandinnen ein Ausbleiben der Blutung oder von Schmierblutungen während der Zyklen 2 – 4 bei 20,1 % in der Lyzbet Gruppe und bei 13,5 % in der Desogestrel Gruppe beobachtet. Die Anzahl der Probandinnen ohne Blutungen erhöhte sich während der Zyklen 7 – 9 auf 26,7 % in der Lyzbet Gruppe und auf 32,1 % in der Desogestrel Gruppe.

Die Anzahl an Probandinnen mit verlängerten Blutungen (> 10 Tage) betrug während der Zyklen 2 – 4 in der Lyzbet Gruppe 18,1 % bzw. in der Desogestrel Gruppe 26,1 % und während der Zyklen 7 – 9 9,1 % in der Lyzbet Gruppe und 16,7 % in der Desogestrel Gruppe.

Die Anzahl an Probandinnen, die aufgrund von blutungsbezogenen Nebenwirkungen die Studie verließen, betrug 3,3 % bei der Lyzbet Gruppe und 6,6 % bei der Desogestrel Gruppe.

Pädiatrische Bevölkerungsgruppe

In Europa wurde eine Phase III Studie zur Evaluierung der Verträglichkeit, Sicherheit und Akzeptanz von Lyzbet durchgeführt. 103 Jugendliche nahmen dafür an einer 6 Zyklen dauernden Kernphase sowie an einer zusätzlich 7 Zyklen dauernden Verlängerungsphase teil. Über die gesamten 13 Zyklen hinweg wurde Lyzbet von den Probandinnen gut vertragen und akzeptiert.

Das Blutungsmuster während der Einnahme von Lyzbet wurde bewertet und entsprach zum Großteil jenem aus der Phase III Studie mit Erwachsenen. Lyzbet wurde mit einer prozentualen Abnahme von Probandinnen, die von Blutungen oder Schmierblutungen während der Studie berichteten, in Verbindung gebracht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Drospirenon wird nach oraler Gabe rasch und nahezu vollständig resorbiert. Maximale Serumkonzentrationen des Wirkstoffes von Lyzbet von 28 ng/ml werden nach etwa 3 bis 4 Stunden nach einmaliger Einnahme erreicht. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluss auf die Resorption von Drospirenon.

Die Pharmakokinetik von Lyzbet wurde bei Einmalgabe und wiederholter Verabreichung im Vergleich zum anderen vermarkteten Produkt untersucht, das 3 mg mikronisiertes Drospirenon in Kombination mit Ethinylestradiol enthält. Nach Einnahme eines Mehrfachen der empfohlenen Dosis betrug die relative Bioverfügbarkeit von Lyzbet 76,51 % der AUC (t55). Das durch Rac (AUC) ausgedrückte Akkumulationsverhältnis betrug 1,9256 während für das kombinierte Produkt ein Wert von 2,7684 gemessen wurde. Diese Resultate indizieren eine geringere Exposition gegenüber Drospirenon bei Lyzbet als beim kombinierten, vermarkteten Produkt bei einem Anwendungszyklus von 28 Tagen.

Verteilung

Drospirenon wird zu 95 % bis 97 % an Serumalbumin gebunden und bindet nicht an sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG) oder kortikosteroid-bindendes Globulin (CBG). Das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen von Drospirenon beträgt ungefähr 4 l/kg.

Biotransformation

Drospirenon wird nach der oralen Verabreichung weitestgehend metabolisiert. Die zwei nicht-pharmakologisch aktiven Hauptmetaboliten im Plasma sind die Säureform von Drospirenon, die durch eine Öffnung des Laktoringes entsteht, und 4,5-Dihydrodrospirenon-3-Sulfat, die beide ohne Beteiligung des P450-Systems gebildet werden.

Drospirenon wird auch dem oxidativen Metabolismus unterzogen, der von CYP3A4 katalysiert wird.

In vitro besitzt Drospirenon ein leichtes bis moderates Vermögen die Cytochrom P450 Enzyme CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4 zu hemmen.

Elimination

Nach oraler Verabreichung nehmen die Serumspiegel von Drospirenon mit einer terminalen Halbwertszeit von 32 Stunden ab.

Die metabolische Clearance Rate von Drospirenon im Serum beträgt $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg.

Drospirenon wird lediglich in Spuren in unveränderter Form ausgeschieden. Die Metaboliten von Drospirenon werden mit den Fäzes und dem Urin in einem Verhältnis von ungefähr 1,2 bis 1,4 ausgeschieden.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von oral eingenommenem Drospirenon ist proportional einer einzelnen Dosis im Bereich zwischen 1 und 10 mg.

Steady-State-Bedingungen

Während eines Behandlungszyklus werden maximale Steady-State-Konzentrationen von Drospirenon im Serum von ungefähr 40 ng/ml nach ungefähr 7 Behandlungstagen erreicht. Die Serumspiegel von Drospirenon kumulierten um ungefähr den Faktor 2 als Folge des Verhältnisses von terminaler Halbwertszeit und Dosierungsintervall.

Besondere Gruppen von Anwenderinnen

Auswirkungen einer Niereninsuffizienz

Es wurden keine Studien zur Bewertung der Auswirkung einer Nierenerkrankung auf die Pharmakokinetik von Lyzbet durchgeführt. Jedoch waren die Steady-State-Drospirenonspiegel im Serum bei Frauen mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance CL_{cr} , 50 – 80 ml/min), die KOKs mit Drospirenon anwendeten, vergleichbar mit denjenigen von Frauen mit normaler Nierenfunktion. Die Serumspiegel von Drospirenon waren bei Frauen mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (CL_{cr} , 30 – 50 ml/min) durchschnittlich um 37% höher als diejenigen von Frauen mit normaler Nierenfunktion. Die Behandlung mit Drospirenon wurde auch von Frauen mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion gut vertragen. Die Behandlung mit Drospirenon hatte keinen klinisch relevanten Effekt auf die Serum-Kaliumkonzentration.

Auswirkungen einer eingeschränkten Leberfunktion

Es wurden keine Studien zur Bewertung der Auswirkung einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Lyzbet durchgeführt. Jedoch könnten Steroidhormone bei Frauen mit eingeschränkter Leberfunktion möglicherweise unzureichend metabolisiert werden.

In einer Studie mit Einmalgabe bei Frauen, die KOKs mit Drospirenon einnahmen, war die orale Clearance (CL/F) bei Probandinnen mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion gegenüber Lebergesunden um ungefähr 50% verringert. Die beobachtete Abnahme der Drospirenon-Clearance bei Probandinnen mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion führte zu keinem erkennbaren Unterschied bei den Serum-Kaliumkonzentrationen. Selbst bei Vorliegen eines Diabetes und gleichzeitiger Behandlung mit Spironolacton (zwei für eine Hyperkaliämie prädisponierende Faktoren) wurde kein Anstieg der Serum-Kaliumkonzentrationen über die obere Grenze des Normalbereichs beobachtet. Daraus kann geschlossen werden, dass Drospirenon von Patientinnen mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh B) gut vertragen wird.

Ethnische Gruppen

Es wurden keine relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Drospirenon zwischen japanischen und kaukasischen Frauen beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Tierversuchen beschränkten sich die Effekte von Drospirenon auf diejenigen, die mit den bekannten pharmakologischen Wirkungen in Verbindung gebracht werden. Insbesondere zeigten reproduktionstoxikologische Studien embryotoxische und fetotoxische Schädigungen an den Versuchstieren, die als speziesspezifische Effekte bewertet wurden. Bei Expositionen, von im Vergleich zur Drospirenon-Anwendung erhöhten Gaben, wurden Veränderungen in der Differenzierung der Sexualorgane von Rattenfeten, nicht aber bei Feten von Affen beobachtet. Umweltverträglichkeitsstudien haben gezeigt, dass Drospirenon ein Risiko für die aquatische Umwelt darstellen kann, da fortpflanzungsspezifische Wirkungen bei Fischen bei 0,087 $\mu\text{g/l}$ (der LOEC) nachgewiesen wurden (siehe Abschnitt 6.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Weißer, wirkstoffhaltige Filmtabletten:

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose

Lactose

Hochdisperses Siliziumdioxid, wasserfrei (E 551)

Magnesiumstearat (E 470b)

Tablettenüberzug:
Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Macrogol
Talk (E 553b)

Grüne Placebo Filmtabletten:

Tablettenkern:
Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Povidon
Hochdisperses Siliziumdioxid, wasserfrei (E 551)
Magnesiumstearat (E 470b)

Tablettenüberzug:
Hypromellose (E 464)
Triacetin
Polysorbat 80 (E 433)
Titandioxid (E 171)
Indigokarmin (E 132)
Eisenoxid gelb (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchsichtiger PVC-PVDC/Aluminium oder PVC-PE-PVDC/Aluminium Blister mit 28 Filmtabletten (24 weiße, wirkstoffhaltige Filmtabletten und 4 grüne Placebo Filmtabletten).

Packungsgrößen: Kalenderpackungen mit 1x28, 3x28, 6x28 und 13x28 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Dieses Arzneimittel kann ein Risiko für die Umwelt darstellen (siehe Abschnitt 5.3).

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Exeltis Germany GmbH
Adalperostraße 84
85737 Ismaning

Deutschland
Tel.: +49(0)89 4520529-0
Fax: +49(0)89 4520529-99

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr. 139227

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 06. Dezember 2019
Datum der Verlängerung der Zulassung: 18.03.2024

10. STAND DER INFORMATION

März 2024

REZEPTPFLICHT/ APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.