

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Gynodian Depot - Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält 200 mg Prasteronenantat (DHEA Enantat) und 4 mg Estradiolvalerat in öliger Lösung.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 361 mg Benzoesäurebenzylester; 465 mg Rizinusöl

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare Lösung, frei von sichtbaren Partikeln

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei postmenopausalen Estrogenmangelsymptomen.

Die alleinige Anwendung dieser Arzneyspezialität (ohne gleichzeitige regelmäßige Gabe von Gestagenen) in der Postmenopause darf jedoch nur bei hysterektomierten Frauen erfolgen.

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung von Frauen über 65 Jahren vor (siehe auch Abschnitt 4.4)

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Im Allgemeinen wird 1 ml Gynodian Depot i.m. alle 4 Wochen verabreicht. Hält die Beschwerdefreiheit länger an, können die Injektionsabstände entsprechend vergrößert werden.

Art der Anwendung

Intramuskuläre Injektion

Beginn der Anwendung

Postmenopausale Frauen und/oder hysterektomierte Frauen können an jedem beliebigen Tag mit der Anwendung beginnen.

Verabreichung:

Gynodian Depot muss wie alle öligen Lösungen intramuskulär injiziert werden. Die in seltenen Fällen während oder unmittelbar nach der Injektion öliger Lösungen

auftretenden kurzdauernden Reaktionen der Patientin (Hustenreiz, Hustenanfälle, Atemnot) lassen sich erfahrungsgemäß durch betont langsames Injizieren vermeiden.

Kombinierte Anwendung:

Bei nicht-hysterektomierten Frauen sollte ein Gestagen an 12-14 Tagen pro 28-Tage-Zyklus ergänzt werden.

Bei hysterektomierten Frauen wird der Zusatz eines Gestagens nicht empfohlen, außer in Fällen, in denen eine Endometriose diagnostiziert wurde.

Für den Beginn und die Fortsetzung der Behandlung postmenopausaler Symptome ist die niedrigste wirksame Dosis für die kürzest mögliche Dauer (siehe auch unter Abschnitt 4.4) anzuwenden.

Zusätzliche Hinweise für besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Gynodian Depot ist für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht indiziert.

Ältere Patienten

Vorhandene Daten zeigen keine Notwendigkeit zur Dosisanpassung bei dieser Patientengruppe.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Es wurden keine speziellen Studien an Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion durchgeführt. Vorhandene Daten zeigen keine Notwendigkeit zur Dosisanpassung bei dieser Patientengruppe.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Es wurden keine speziellen Studien an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt. Vorhandene Daten zeigen keine Notwendigkeit zur Dosisanpassung bei dieser Patientengruppe.

Wechsel von anderen HRT-Präparaten (zyklische, sequentielle oder kontinuierliche kombinierte HRT):

Frauen, die von einem anderen HRT wechseln, sollten den derzeitigen Behandlungszyklus abschließen bevor sie mit der Therapie mit Gynodian beginnen.

Vor der Anwendung soll eine gründliche allgemeine und gynäkologische Untersuchung (einschließlich der Mammæ und eines zytologischen Abstrichs der Cervix) durchgeführt werden.

Während der Behandlung sollten Kontrolluntersuchungen in halbjährlichen Abständen erfolgen.

4.3. Gegenanzeigen

- Bestehendes oder vermutetes Mammakarzinom oder Mammakarzinom in der Anamnese
- Bestehende oder vermutete estrogenabhängige Tumore (z.B. Endometriumkarzinom),
- Diagnostisch nicht abgeklärte genitale Blutungen
- Unbehandelte Endometriumhyperplasie
- Vorangegangene idiopathische oder bestehende venöse Thromboembolie (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)

- Bestehende oder kürzlich aufgetretene arterielle thromboembolische Erkrankung (z.B. Angina pectoris, Myokardinfarkt, Schlaganfall)
- Akute Lebererkrankung oder Lebererkrankung in der Anamnese, solange sich die Leberfunktionswerte noch nicht normalisiert haben
- Angeborene oder erworbene Prädisposition für venöse oder arterielle Thrombosen, wie APC-Resistenz, Antithrombin-III-Mangel, Protein C- und Protein S-Mangel, Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipidantikörper (Antikardiolipidantikörper, Lupus antikoagulans)
- Überempfindlichkeit gegenüber die Wirkstoffe oder eine der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Porphyrie
- Schwangerschaft

Bei nicht hysterektomierten Frauen darf diese Arzneispezialität zur Behandlung in den Wechseljahren nicht angewendet werden, außer unter gleichzeitiger regelmäßiger Gabe von Gestagenen.

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zur Behandlung postmenopausaler Symptome sollte eine HRT nur bei Symptomen begonnen werden, welche die Lebensqualität beeinträchtigen. In jedem Fall ist mindestens einmal jährlich eine sorgfältige Abschätzung von Risiken und Nutzen vorzunehmen, und die HRT soll nur so lange fortgeführt werden, wie der Nutzen die Risiken überwiegt.

Es liegen nur begrenzte Daten zu Risiken bei Behandlung der vorzeitigen Menopause mit HRT vor. Allerdings kann das Nutzen/Risiko Verhältnis aufgrund des niedrigen absoluten Risikos bei jüngeren Frauen besser sein als bei älteren Frauen.

Medizinische Untersuchungen/Kontrolluntersuchungen:

Vor Beginn bzw. Wiederaufnahme einer Hormonsubstitutionstherapie ist eine vollständige Eigen- und Familienanamnese zu erheben. Die körperliche Untersuchung (einschließlich Unterleib und Brust) soll sich an diesen Anamnesen sowie den „Gegenanzeigen“ und „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ orientieren. Während der Behandlung werden regelmäßige Kontrolluntersuchungen empfohlen, die sich in Häufigkeit und Art nach der einzelnen Frau richten. Die Frauen sollen darüber aufgeklärt werden, welche Veränderungen der Brüste sie Ihrem Arzt mitteilen müssen (siehe nachstehenden Abschnitt "Mammakarzinom"). Die Untersuchungen, einschließlich Mammographie, sind entsprechend der gegenwärtig üblichen Vorsorgepraxis und den klinischen Notwendigkeiten der einzelnen Frau durchzuführen.

Erkrankungen, die eine Überwachung erfordern:

Wenn eine der nachfolgenden Erkrankungen vorliegt, früher aufgetreten ist und/oder sich während einer Schwangerschaft oder vorhergehenden Hormonersatztherapie verschlechtert hat, soll die Patientin sorgfältig überwacht werden. Es sollte berücksichtigt werden, dass diese Krankheiten während der Behandlung mit Gynodian Depot wieder auftreten oder sich verschlechtern könnten:

- Leiomyom (Gebärmutterfibrom) oder Endometriose
- Risikofaktoren für thromboembolische Erkrankungen (siehe unten)
- Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumore, z.B. Mammakarzinom bei Verwandten ersten Grades
- Hypertonie

- Lebererkrankungen (z.B. Leberadenome)
- Diabetes mellitus mit oder ohne Gefäßbeteiligung
- Cholelithiasis
- Migräne oder (starke) Kopfschmerzen
- Systemischer Lupus erythematodes
- Endometriumhyperplasie in der Anamnese (siehe unten)
- Epilepsie
- Asthma
- Otosklerose
- Chorea minor
- Porphyrie

Gründe für einen sofortigen Abbruch der Therapie:

Die Behandlung ist abzubrechen, wenn eine Gegenanzeige auftritt bzw. wenn folgende Umstände eintreten:

- Ikterus oder Verschlechterung der Leberfunktion
- Signifikanter Blutdruckanstieg
- Erstmaliges Auftreten von migräneartigen Kopfschmerzen
- Schwangerschaft

Endometriumhyperplasie

Bei Frauen mit einem intakten Uterus ist das Risiko einer Endometriumhyperplasie bzw. eines Endometriumkarzinoms erhöht, wenn Estrogene über einen längeren Zeitraum allein verabreicht werden.

Der berichtete Anstieg des Risikos eines Endometriumkarzinoms bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie gegenüber Nichtanwenderinnen ist 2 bis 12-fach größer, abhängig von der Dauer der Behandlung und der Dosierung des Estrogens (siehe Abschnitt 4.8.) .

Nach Beendigung der Behandlung kann das Risiko für mindestens 10 Jahre erhöht bleiben.

Die zusätzliche Gabe eines Gestagens – über mindestens 12 Tage pro (28 Tage) Zyklus –oder die kontinuierliche Gabe einer Estrogen-Progestagentherapie bei nicht hysterektomierten Frauen verringert dieses erhöhte Risiko gegenüber einer Estrogen-Monotherapie.

In den ersten Behandlungsmonaten können Durchbruch- oder Schmierblutungen auftreten. Kommt es im Laufe der Behandlung zu Durchbruch- oder Schmierblutungen oder bleiben diese nach Abbruch der Behandlung bestehen, sollte der Ursache nachgegangen werden. Dies kann auch eine Endometriumbiopsie beinhalten, um maligne Erkrankungen des Endometriums auszuschließen.

Mammakarzinom

Die vorliegenden Erkenntnisse weisen auf ein insgesamt erhöhtes, von der Anwendungsdauer abhängiges Brustkrebsrisiko für Frauen hin, die Estrogen-Gestagen-Kombinationen anwenden. Möglicherweise gilt dies auch für eine HRT mit Estrogen-Monopräparaten.

Kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie

In einer randomisierten placebo-kontrollierten Studie, die Women's Health Initiative Study (WHI), und in epidemiologischen Studien ergab sich übereinstimmend ein

erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen, die im Rahmen einer HRT Estrogen-Gestagen-Kombinationen angewendet haben.

Das erhöhte Risiko zeigte sich nach etwa drei Jahren (siehe Abschnitt 4.8).

Estrogen-Monotherapie

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 wesentlich niedriger war als das Risiko bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationen (siehe Abschnitt 4.8).

Bei allen HRT zeigt sich innerhalb von einigen Anwendungsjahren ein erhöhtes Risiko und nimmt mit der Dauer der Einnahme zu, kehrt jedoch nach Abbruch der Behandlung innerhalb von einigen (längstens fünf) Jahren zum Ausgangswert zurück.

HRT, besonders eine kombinierte Estrogen-Gestagen-Behandlung, erhöht die Dichte mammographischer Aufnahmen, was die radiologische Detektion von Brustkrebs beeinträchtigen kann.

Ovarialkarzinom

Ovarialkarzinome sind seltener als Mammakarzinome.

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 andere Studien, einschließlich der WHI-Studie, weisen darauf hin, dass die Langzeitanwendung kombinierter HRTs ein ähnliches, oder leicht geringeres Risiko mit sich bringt.

Venöse Thromboembolie (VTE)

Eine HRT ist mit einem 1,3 – 3fachen Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie (VTE), d.h. einer tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie, verbunden. Das Auftreten eines solchen thromboembolischen Ereignisses ist im ersten Jahr der HRT wahrscheinlicher als zu einem späteren Zeitpunkt (siehe Abschnitt 4.8).

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

Allgemein anerkannte Risikofaktoren für eine VTE sind: Anwendung von Estrogenen, zunehmendes Alter, größere chirurgische Eingriffe, längere Immobilisation, erhebliche Adipositas (BMI > 30 kg/m²), Schwangerschaft/Wochenbett, systemischer Lupus erythematodes und Krebs.. Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle einer Varikose bei einer VTE.

Wie bei allen postoperativen Patienten ist prophylaktischen Maßnahmen zur Verhinderung thromboembolischer Komplikationen größte Bedeutung beizumessen. Wenn nach einer geplanten Operation mit einer längeren Immobilisation zu rechnen ist soll eine vorübergehende Unterbrechung der HRT, wenn möglich, vier bis sechs Wochen vor dem Eingriff, in Betracht gezogen werden. Die Behandlung soll erst dann wiederaufgenommen werden, wenn die Patientin wieder vollständig mobil ist.

Bei Patientinnen ohne VTE in der persönlichen Anamnese, jedoch mit positiver Familienanamnese (Verwandter ersten Grades mit Thrombose im jungen Alter), kann ein Screening nach einer sorgfältigen Beratung (Thromboembolie wird nur eingeschränkt durch ein Screening angezeigt) angeboten werden.

Wenn ein thrombophiler Defekt erkannt wird und gleichzeitig Thrombose bei Familienangehörigen auftritt oder wenn der Defekt schwerwiegend ist (z.B. Antithrombin-, Protein S- oder Protein C-Mangel oder eine Kombination von Defekten) ist eine HRT kontraindiziert.

Bei Frauen, die bereits mit Antikoagulanzen behandelt werden, ist eine sorgfältige Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses einer HRT vorzunehmen.

Die Behandlung ist sofort abzubrechen, wenn Symptome einer VTE auftreten.

Die Patientinnen sollten darauf aufmerksam gemacht werden, sofort eine Ärztin/einen Arzt aufzusuchen, wenn mögliche Symptome eines thromboembolischen Ereignisses auftreten (z.B.: schmerzhaftes Anschwellen eines Beines, plötzliche Schmerzen im Brustkorb, Dyspnoe).

Koronare Herzkrankheit (KHK)

Aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien gibt es bei Frauen mit oder ohne KHK, die eine kombinierten Estrogen-Progestagen-Therapie oder eine Estrogen-Monotherapie erhalten, keine Hinweise für einen Schutz gegen einen Myokardinfarkt.

Kombinierte Estrogen/Gestagen Therapie:

Das relative Risiko des Auftretens einer KHK während der Anwendung einer kombinierten Estrogen-Progestagen-Therapie ist leicht erhöht. Da das generelle absolute Risiko einer KHK stark abhängig vom Alter ist, ist die Anzahl von zusätzlichen Fällen von KHK infolge einer Estrogen-Progestagen-Verabreichung bei gesunden Frauen nahe an der Menopause sehr gering, mit zunehmendem Alter jedoch ansteigend.

Estrogenmonotherapie:

In randomisierten kontrollierten klinischen Studien gab es keinen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko einer koronaren Herzkrankheit bei hysterektomierten Frauen die eine Estrogen-Monotherapie anwenden.

Schlaganfall

Eine kombinierte Estrogen-Progestagen-Therapie oder eine Estrogen-Monotherapie sind mit einem 1,5-fach erhöhten relativen Risiko eines Schlaganfalles verbunden.

Das relative Risiko ändert sich nicht mit dem Alter oder der Zeit seit der Menopause.

Allerdings ist das generelle Risiko eines Schlaganfalles stark altersabhängig, das allgemeine Risiko eines Schlaganfalles bei Frauen, die eine HRT anwenden steigt mit dem Alter an (siehe Abschnitt 4.8).

Sonstige Erkrankungen

Da Estrogene eine Flüssigkeitsretention verursachen können, sollen Patientinnen mit Herz- bzw. Nierenfunktionsstörungen sorgfältig überwacht werden. Patientinnen mit terminaler Niereninsuffizienz sollen engmaschig kontrolliert werden, da zu erwarten ist, dass der Spiegel zirkulierender Wirkstoffe von Gynodian Depot erhöht ist.

Frauen mit einer vorbestehenden Hypertriglyzeridämie sollen während einer Estrogensatztherapie oder einer HRT engmaschig überwacht werden, da in seltenen Fällen unter einer Estrogentherapie massiv erhöhte Plasmatriglyzeridspiegel, die zu Pankreatitis führen, beschrieben wurden.

Estrogene erhöhen das thyroxinbindende Globulin (TBG). Dies führt zu einer erhöhten Konzentration von im Blut zirkulierendem Gesamtschilddrüsenhormon, was sich anhand des proteingebundenen Jods (PBI), der T4-Spiegel (mittels Säulen- oder Radioimmunoassay) bzw. der T3-Spiegel (mittels Radioimmunoassay) erkennen lässt. Die T3-Resin-Aufnahme ist herabgesetzt, was das erhöhte TBG widerspiegelt. Die Konzentrationen von freiem T4 und freiem T3 bleiben unverändert. Im Serum können andere Trägerproteine erhöht sein, wie das kortikoidbindende Globulin (CBG) oder das sexualhormonbindende Globulin (SHBG). Dies führt zu einer erhöhten Konzentration von zirkulierenden Kortikosteroiden bzw. steroidalen Sexualhormonen. Die Konzentrationen von freien oder biologisch aktiven Hormonen bleiben unverändert. Andere Plasmaproteine können erhöht sein (Angiotensinogen/Renin-Substrat, alpha-I-Antitrypsin, Ceruloplasmin).

Es gibt keine schlüssigen Beweise für die Verbesserung der kognitiven Funktion. Es gibt einige Beweise aus der WHI-Studie für ein erhöhtes Risiko einer möglichen Demenz bei Frauen, die nach dem 65. Lebensjahr mit einer kontinuierlich kombinierten CEE + MPA oder einer Estrogenmonotherapie beginnen. Es ist nicht bekannt, ob diese Befunde für jüngere postmenopausale Frauen oder andere HRT-Produkte zutreffen.

Lebertumore

In seltenen Fällen sind nach Anwendung hormonaler Wirkstoffe, wie sie Gynodian Depot enthält, gutartige, noch seltener bösartige Veränderungen an der Leber beobachtet worden, die vereinzelt zu lebensgefährlichen Blutungen in die Bauchhöhle geführt haben. Wenn starke Oberbauchbeschwerden, eine Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominalen Blutung auftreten, sollte ein Lebertumor in die differential-diagnostischen Überlegungen einbezogen und gegebenenfalls das Präparat abgesetzt werden.

Gallenblasenerkrankungen

Es ist bekannt, dass Estrogene die Neigung zur Gallensteinbildung fördern. Einige Frauen sind für die Entwicklung einer Gallenblasenerkrankung während einer Estrogenherapie prädisponiert.

Eine engmaschige Überwachung (inklusive regelmäßiger Messung des Prolaktinspiegels) ist erforderlich, wenn die Patientin an einem Prolaktinom leidet.

Uterine Myome können sich unter dem Einfluss von Estrogenen vergrößern. Wenn dies beobachtet wird, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Sollte während der Behandlung eine Endometriose wieder auftreten, wird der Abbruch der Therapie empfohlen.

Insbesondere bei Frauen mit anamnestisch bekanntem Chloasma gravidarum kann es zu einem Chloasma kommen. Bei Chloasma-Neigung sind daher während der Behandlung mit Gynodian-Depot Sonnenlicht und UV-Strahlung zu meiden.

Bei Frauen mit angeborenem Angioödem können exogene Östrogene Symptome eines Angioödems hervorrufen oder verschlechtern.

Kommt es während der Anwendung von Gynodian Depot zu vermehrtem Haarwuchs im Gesicht und an den Beinen oder zu Stimmveränderungen, ist es unwahrscheinlich, daß dies mit dem Präparat zusammenhängt, denn erfahrungsgemäß können derartige Virilisierungserscheinungen im Klimakterium spontan auftreten. Trotzdem sollten Patientinnen, die durch Beeinträchtigung der Sprech- oder Singstimme in ihrer

Berufsausübung behindert würden, während der Therapie besonders kontrolliert werden.

Treten erste Anzeichen von Stimmveränderungen (leichte Ermüdbarkeit der Stimme, Rauigkeit, Heiserkeit) auf, empfiehlt es sich, die Therapie abzubrechen, da bei irreversibler Stimmvertiefung im Einzelfall nicht festzustellen sein wird, ob es sich um eine Spontanvirilisierung gehandelt hat oder nicht.

Gynodian Depot kann bei Doping-Kontrollen eine positive Reaktion hervorrufen. Rizinusöl kann schwere allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Gynodian Depot

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

Die Metabolisierung von Estrogenen kann durch die gleichzeitige Gabe von Substanzen, die dafür bekannt sind, Arzneimittel-metabolisierende Enzyme, insbesondere Cytochrom-P450-Enzyme zu induzieren, wie Antikonvulsiva (z.B. Barbiturate, Phenytoin, Primidon, Carbamazepin) und Antiinfektiva (z.B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz) und möglicherweise auch Felbamat, Griseofulvin, Oxcarbazepin, Topiramamat und pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, verstärkt werden.

Klinisch kann sich ein gesteigerter Metabolismus von Estrogenen und Gestagenen in einer herabgesetzten Wirkung und in einem veränderten uterinen Blutungsprofil bemerkbar machen.

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.

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 erhöhen oder senken. Die Auswirkung dieser 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.

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.

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-Fractionen, 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

Gynodian Depot darf nicht während einer Schwangerschaft angewendet werden.

Tritt unter der Anwendung von Gynodian Depot eine Schwangerschaft auf, muss die Behandlung sofort abgebrochen werden.

Klinische Daten einer kleinen Anzahl an exponierten Schwangerschaften lassen auf keine negativen Effekte von Prasteronenantat auf den Fötus schließen.

Die Ergebnisse der meisten bislang durchgeführten relevanten epidemiologischen Studien in Bezug auf eine unbeabsichtigte fetale Exposition gegenüber Estrogen liefern keinen Hinweis auf eine teratogene oder fetotoxische Wirkung.

Stillzeit

Gynodian Depot darf nicht während der Stillzeit angewendet werden

Geringe Mengen von Sexualhormonen können in die Muttermilch gelangen.

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 sind keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bekannt.

4.8. Nebenwirkungen

Schwere Nebenwirkungen, die mit der Anwendung einer HRT in Verbindung gebracht werden, finden auch im Abschnitt 4.4 "Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung" besondere Erwähnung.

Die untenstehende Tabelle listet unerwünschte Wirkungen die von HRT-Anwenderinnen berichtet wurden, mittels MedDRA-Terminologie (Version 11.0) auf.

Die Nebenwirkungen (zumindest möglicherweise in kausalem Zusammenhang mit der Anwendung) basieren auf Daten klinischer Studien, auf Postmarketing - Daten aus Datenbanken des Unternehmens und auf gesammelten Erfahrungen mit oral verabreichten Estrogenmonopräparaten zur HRT und mit Gynodian Depot (z.B. aus der Literatur).

Systemorganklasse)	Selten ($< 1/1000$)	Unbekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gewichtszu- oder abnahme	
Psychiatrische Erkrankungen	gesteigerte Libido	Depressive Verstimmung, Angstzustände

Systemorganklasse)	Selten ($< 1/1000$)	Unbekannt
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Schwindel, Migräne
Augenerkrankungen		Sehstörungen, Unverträglichkeit von Kontaktlinsen
Herzerkrankungen		Palpitationen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Hustenreiz, Hustenanfälle, Atemnot
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag, Pruritus, Erythema nodosum, Urtikaria, Hirsutismus, Haarausfall, Akne, Ekzeme	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen		Muskelkrämpfe
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustschmerzen-, spannungen, Brustvergrößerung Blutungen aus dem Uterus inkl. Blutflecken, Virilisierung	Blutungen aus der Vagina, Dysmenorrhoe, vaginaler Ausfluss, prämenstruelles Syndrom
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen am Verabreichungsort, Ödeme	Müdigkeit

Bei Frauen mit angeborenem Angioödem können exogene Östrogene Symptome eines Angioödems hervorrufen oder verschlechtern.

Brustkrebsrisiko

- Bei Frauen, die eine kombinierte Estrogen-Progestagen-Therapie länger als 5 Jahre erhalten haben, ist das Risiko einer Brustkrebsdiagnose 2-fach erhöht.
- Ein erhöhtes Risiko ist bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie wesentlich niedriger als bei Anwenderinnen einer kombinierten Estrogen-Progestagen-Therapie.
- Die Höhe des Risikos ist abhängig von der Dauer der Anwendung (siehe Abschnitt 4.4). Ergebnisse der größten randomisierten placebokontrollierten Studie (WHI) und der größten epidemiologischen Studie (MWS) werden in der nachfolgenden Tabelle gezeigt:

Million Women Studie (MWS) - geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger Anwendung

Altersgruppe (Jahre)	zusätzliche Fälle pro 1000 Nichtanwenderinnen von HRT über einen Zeitraum von 5 Jahren*	Risikoverhältnis & 95%CI#	zusätzliche Fälle pro 1000 Anwenderinnen von HRT über einen Zeitraum von 5 Jahren (95% CI)
Estrogenmono-HRT			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Estrogen-Gestagen-Kombination			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

* aus Inzidenzraten aus Basisdaten in entwickelten Ländern erstellt
 # Gesamtrisikoverhältnis. Das Risikoverhältnis ist nicht konstant, sondern nimmt mit zunehmender Anwendungsdauer zu.
 Anmerkung: Da die grundsätzliche Inzidenz von Brustkrebs in den einzelnen EU-Ländern unterschiedlich ist, ändert sich auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional dazu.

US WHI -Studien (Women's Health Initiative Studies) - zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger Anwendung

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1000 Frauen in der Placebo-Gruppe über einen Zeitraum von 5 Jahren	Risikoverhältnis & 95%CI	zusätzliche Fälle pro 1000 Anwenderinnen von HRT über einen Zeitraum von 5 Jahren (95%CI)
Estrogenmono-CEE			
50-79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0)* ¹
CEE+MPA Estrogen-Gestagen[#]			
50-79	17	1,2 (1,0 - 1,5)	+4 (0 - 9)

* WHI Studie an Frauen ohne Uterus, die keinen Anstieg des Brustkrebsrisikos ergab
 # Wurde die Auswertung auf Frauen beschränkt, die vor der Studie kein HRT angewendet hatten, zeichnete sich während der ersten 5 Jahre der Anwendung kein erhöhtes Risiko ab: nach 5 Jahren war das Risiko höher als bei Nicht-Anwenderinnen.

Risiko für ein Endometriumkarzinom

Postmenopausale Frauen mit einem intakten Uterus

Das Risiko eines Endometriumkarzinoms liegt bei 5 von 1000 Frauen mit einem intakten Uterus, die HRT nicht anwenden.

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

Abhängig von der Behandlungsdauer der Estrogen-Monotherapie und der Estrogendosis variiert das Risiko eines Endometriumkarzinoms in epidemiologischen Studien zwischen 5 und 55 Extrafällen, die bei 1000 Frauen zwischen 50 und 65 Jahren diagnostiziert wurden.

Die Zugabe eines Progestagens zur Estrogen-Monotherapie mindestens 12 Tage per Zyklus kann vor einem erhöhten Risiko schützen. In der Million Women Studie erhöhte eine 5-jährige Therapie von kombinierter HRT (sequenziell oder kontinuierlich) das Risiko eines Endometriumkarzinoms nicht.

Risiko eines Ovarialkarzinoms

Die Anwendung von Estrogen-Monoarzneimitteln oder kombinierten Estrogen-Progestagen-Arzneimitteln zur HRT ist mit einem geringfügig erhöhten Diagnoserisiko eines Ovarialkarzinoms verbunden (siehe Abschnitt 4.4).

Eine Metaanalyse von 52 epidemiologischen Studien ergab ein erhöhtes Risiko von Ovarialkarzinom bei Frauen, die derzeit eine HRT anwenden verglichen mit Frauen, die niemals eine HRT angewendet haben (RR 1.43, 95%CI 1.31-1.56). Bei Frauen im Alter von 50 bis 54 Jahren ergab sich nach 5 Jahren HRT 1 zusätzlicher Fall pro 2000 Anwenderinnen. Bei Frauen von 50 bis 54 Jahren, die keine HRT angewendet haben, wurde über einen Zeitraum von 5 Jahren bei ca 2 Frauen von 2000 ein Ovarialkarzinom diagnostiziert.

Risiko einer venösen Thromboembolie (VTE)

HRT ist mit einem 1,3 – 3-fach erhöhten relativen Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie (VTE), z.B. tiefe Beinvenenthrombosen oder Lungenembolie, verbunden. 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:

WHI -Studien - zusätzliches VTE-Risiko bei 5-jähriger Anwendung

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1000 Frauen in der Placebo-Gruppe über einen Zeitraum von 5 Jahren	Risikoverhältnis & 95%CI	zusätzliche Fälle pro 1000 Anwenderinnen von HRT
orales Estrogen*			
50-59	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (-3 - 10)
orale Estrogen-Gestagen-Kombination			
50-59	4	2,3 (1,2 - 4,3)	5 (1 - 13)

* Studie an Frauen ohne Uterus

Risiko einer koronaren Herzkrankheit (KHK)

Das Risiko einer koronaren Herzkrankheit ist bei Anwenderinnen über 60 Jahren unter einer kombinierten Estrogen-Progestagentherapie leicht erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

Risiko eines ischämischen Schlaganfalles

Die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie und einer Estrogen-Progestagentherapie ist mit einem bis zu 1,5fach relativen Risikos eines Schlaganfalles verbunden. Das Risiko eines hämorrhagischen Insultes erhöht sich während einer HRT nicht.

Dieses relative Risiko ist nicht abhängig vom Alter der Anwenderin oder der Dauer der Anwendung, das generelle Risiko ist jedoch stark altersabhängig, das allgemeine Risiko eines Schlaganfalles bei Frauen, die eine HRT anwenden, steigt mit zunehmendem Alter (siehe Abschnitt 4.4).

Kombinierte WHI -Studien - zusätzliches Risiko eines ischämischen Insults* bei 5-jähriger Anwendung

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1000 Frauen in der Placebo-Gruppe über einen Zeitraum von 5 Jahren	Risikoverhältnis & 95%CI	Zusätzliche Fälle pro 1000 Anwenderinnen von HRT über einen Zeitraum von 5 Jahren
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 über 65 Jahren (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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 AT-1200 WIEN
Österreich
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9. Überdosierung

Eine Überdosierung kann Übelkeit und Erbrechen verursachen und es können bei manchen Frauen Entzugsblutungen auftreten.

Es gibt kein spezifisches Antidot und die Behandlung sollte symptomatisch sein.

Es gibt keine Daten zur Überdosierung mit DHEA Enantat.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Androgene und Estrogene, ATC-Code: G03EA03

Estradiolvalerat

Der Wirkstoff Estradiolvalerat, ein Ester des synthetischen 17 β -Estradiol, ist chemisch und biologisch mit dem beim Menschen endogen vorkommenden Estradiol ident. Es substituiert den Verlust der Estrogenproduktion bei menopausalen Frauen und mindert die damit verbundenen Beschwerden.

Prasteronenantat (DHEA-EN)

DHEA-EN ist ein Ester des Dehydroepiandrosterons (DHEA). DHEA besitzt eine schwach androgene Wirkung und ist mit dem beim Menschen endogen vorkommenden DHEA chemisch und biologisch identisch.

Im Rahmen klinischer Studien erhobene Daten

Linderung der Estrogenmangelsymptome und Blutungsmuster

- Die Wirkung von Gynodian Depot auf die charakteristischen Mangelsymptome des Klimakteriums, z.B. die Linderung von menopausalen Beschwerden wie Hitzewallungen, Schweißausbrüchen und depressiven Verstimmungen konnte in den ersten wenigen Wochen der Behandlung erreicht und im Durchschnitt 4-6 Wochen erhalten werden.
- Die antigonadotrope Wirkung (deutlicher Anstieg von Estrogenen im Harn und eine verminderte Gonadotropin-Eliminierung auf Werte, die während der Phase der Geschlechtsreife gesehen wurden) hält im Durchschnitt 28 Tage an.
- Die Rückbildung von Haut und Schleimhäuten, die mit dem physiologischen Alterungsprozess verbunden ist, kann durch eine systemische Estrogentherapie verlangsamt werden. Zu den Anzeichen einer Rückbildung gehören die atrophischen Veränderungen in der Genitalregion, die eine relativ häufige Ursache von Beschwerden bei älteren Frauen darstellt.

Durch die Kombination mit DHEA konnte in einer klinischen Studie ein additiver Effekt zur Wirkung des Estrogens auf menopausale Beschwerden nachgewiesen werden.

Anwendungsbeobachtungen und die WHI Studie mit konjugierten equinen Estrogenen (CEE) plus Medroxyprogesteronacetat (MPA) lassen eine Verringerung der Kolonkarzinomr morbidity bei postmenopausalen Frauen unter HRT vermuten. In der WHI Studie zu einer Monotherapie wurde keine Verringerung des Risikos beobachtet. Es ist nicht bekannt, ob diese Beobachtungen auch auf andere HRT-Produkte zutreffen.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Estradiolvalerat

- Absorption

Nach intramuskulärer Applikation ist Estradiolvalerat vollständig systemisch verfügbar. Estradiolvalerat wird langsam aus dem Depot freigesetzt und durch Esterasen zu Estradiol und Pentansäure gespalten. Maximale Estradiolkonzentrationen von etwa 235 pg/ml werden im Serum ungefähr 3 Tage nach intramuskulärer Applikation von 4 mg Estradiolvalerat erreicht. Danach nehmen die Estradiolkonzentrationen langsam ab und erreichen 28 Tage nach intramuskulärer Applikation etwa 10,8 pg/ml.

- Verteilung

Estradiol ist an Serumalbumin und an Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG) gebunden. Nur etwa 2 bis 3 % der Gesamtkonzentration liegen als freies Steroid vor, etwa 35 – 40 % sind spezifisch an SHBG und etwa 60-65 % unspezifisch an Albumin gebunden. Nach intramuskulärer Gabe von Estradiolvalerat wird die Bildung von SHBG nur geringfügig induziert, weshalb die relative Verteilung in die verschiedenen Proteinfractionen nicht beeinflusst wird. Nach intravenöser Applikation von Estradiol beträgt das Verteilungsvolumen während der terminalen Eliminationsphase etwa 1,0 l/kg.

- Biotransformation

Estradiol wird schnell und weitgehend vollständig metabolisiert, die metabolische Clearance nach intravenöser Applikation liegt zwischen 10 und 30 ml/min/kg. Neben Estron und Estronsulfat wird eine Vielzahl weiterer Metaboliten gebildet. Estron und Estriol sind als pharmakologisch aktive Metaboliten von Estradiol bekannt, wobei nur Estron in relevanten Konzentrationen im Plasma vorkommt. Die Plasmaspiegel von Estron liegen etwas unter denen von Estradiol, Estron-Konjugate zeigen etwa 2-5fach höhere Konzentrationen.

- Elimination

Die Estradiol-Metaboliten werden über den Urin und die Galle ausgeschieden. Wegen des ausgeprägten enterohepatischen Kreislaufs werden von den in die Galle sezernierten Metaboliten nur etwa 6 – 7 % mit dem Faeces ausgeschieden, etwa 80 % werden über den Urin eliminiert. Estradiol und seine Metaboliten gehen nur in geringem Ausmaß in die Muttermilch über.

- Fließgleichgewicht (Steady-State Bedingungen)

Eine wiederholte intramuskuläre Applikation von 4 mg Estradiolvalerat zeigt bei einem Behandlungsintervall von 28 Tagen keine Kumulation von Estradiol im Serum.

Prasteronenantat (DHEA-EN)

- Resorption

Nach intramuskulärer Applikation ist DHEA-EN vollständig bioverfügbar. DHEA-EN wird langsam aus dem Depot freigesetzt und wird durch Esterasen in DHEA und Heptansäure gespalten. Maximale DHEA-Konzentrationen von etwa 10,3 ng/ml werden etwa 4 Tage nach intramuskulärer Applikation von 200 mg DHEA-EN erreicht. Danach nehmen die DHEA-Konzentrationen langsam ab und erreichen 28 Tage nach intramuskulärer Applikation etwa 3,86 ng/ml.

- Verteilung

DHEA ist hauptsächlich an Serumalbumin und nur zu einem geringen Teil an sexualhormonbindendes Globulin (SHBG) gebunden. Etwa 4 % der Gesamtkonzentration liegen als freies Steroid vor, etwa 90 % der Gesamtkonzentration sind an Albumin gebunden, der Rest bindet mit geringer Affinität an SHBG. Das zentrale Verteilungsvolumen von DHEA beträgt 17 - 34 L.

- Biotransformation

DHEA wird in der Leber und anderen Geweben durch Sulfotransferasen in DHEA-sulfat umgewandelt. Auch die Rückumwandlung zu DHEA ist beschrieben, wobei die Bildung des Sulfats deutlich überwiegt. Beide Steroide sind Vorstufen für biologisch aktive Sexualhormone (Androgene, Estrogene), deren Umwandlung in den klassischen steroidabhängigen Geweben sowie anderen peripheren Organen erfolgt. In den hepatischen Abbau von DHEA und DHEA-sulfat ist insbesondere das Cytochrom P450 (CYP)-3A4 involviert.

- Elimination

DHEA und/oder seine Metaboliten werden über den Urin und die Galle ausgeschieden. Das Verhältnis zwischen der Ausscheidung mit dem Urin und dem Faeces beträgt etwa 9:1.

- Fließgleichgewicht (Steady-State-Bedingungen)

Eine wiederholte intramuskuläre Applikation von 200 mg DHEA-EN zeigte bei einem Behandlungsintervall von 28 Tagen keine Kumulation von DHEA im Serum.

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

In die toxikologische Bewertung des Risikos unter der Anwendung von Gynodian Depot werden, neben den Studien mit den beiden Wirkkomponenten Estradiolvalerat und Prasteronenantat, auch die Daten von 17β -Estradiol, dem pharmakologisch wirksamen Metaboliten von Estradiolvalerat miteinbezogen.

In systemischen Verträglichkeitsprüfungen bei wiederholter Anwendung traten keine Befunde auf, die Unverträglichkeitserscheinungen beim Menschen bei bestimmungsgemäßer Anwendung erwarten lassen. Tierexperimentelle Studien zur Abklärung möglicher tumorigener Effekte und Prüfungen auf Mutagenität wurden nur mit der östrogenen Wirkstoffkomponente Estradiolvalerat durchgeführt.

Die Studien ergaben kein tumorigenes Potential im Falle einer Anwendung der Wirksubstanz am Menschen. Zusätzliche Tumorigenitätsstudien mit der Wirkstoffkombination wurden nicht durchgeführt. Sie werden für die Risikoabschätzung am Menschen auch nicht als notwendig erachtet, da ein solches Risiko unwahrscheinlich und deshalb zu vernachlässigen ist. Die in Gynodian Depot enthaltenen Wirkstoffe sind Ester endogen vorkommender Steroide und werden durch Esterspaltung wirksam. Durch die bestimmungsgemäße Anwendung von Gynodian Depot ist ein Anstieg der Plasmaspiegel dieser endogenen Hormone zu erwarten, der innerhalb der physiologischen Schwankungsbreite der gesunden Frau liegt. Da die Behandlung zur Substitution endogener Hormondefizite vorgenommen wird, dürften die

physiologischen Plasmakonzentrationen kaum überschritten werden. Es muss jedoch immer berücksichtigt werden, dass Sexualsteroiden das Wachstum bestimmter hormonabhängiger Gewebe und Tumoren fördern können.

Es wurden keine reproduktionstoxikologischen Prüfungen mit Gynodian Depot durchgeführt. Da eine bestimmungsgemäße Anwendung zu keinem unphysiologischen Anstieg der endogenen Hormonspiegel führt und kein teratogenes Potential nach versehentlicher Behandlung von schwangeren Frauen zu erwarten ist. Eine Schwangerschaft sollte jedoch vor der Behandlung mit Gynodian Depot ausgeschlossen werden.

In vitro Studien mit 17 β -Estradiol ergaben keinen Hinweis auf ein mutagenes Potential.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Benzooesäurebenzylester, Rizinusöl

6.2. Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Im Umkarton aufbewahren um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Gynodian Depot ist vor Gebrauch auf Partikel zu überprüfen.

Es dürfen nur klare Lösungen verwendet werden.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Fertigspritze zu 1 ml aus farblosem Glas, Glastype I

Stopfen: aus Brombutylgummi, dunkelgrau (Typ I)

Kappe: aus Styrol-butadien-Gummi (grau)

Packungsgrößen: 1x1Stück und 3x1Stück

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.

Herbststraße 6 – 10

1160 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

15426

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 1. Februar 1974

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 3. Februar 2014

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2017

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rp-, apothekenpflichtig