

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Sequidot® 50/250 Mikrogramm/24 Stunden transdermales Pflaster

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Phase I

Ein Pflaster (5 cm²) enthält Estradiolhemihydrat, entsprechend 0,78 mg Estradiol, und setzt in 24 Stunden eine Nominaldosis von 50 Mikrogramm Estradiol frei.

Phase II

Ein Pflaster (16 cm²) enthält Estradiolhemihydrat, entsprechend 0,51 mg Estradiol, und 4,80 mg Norethisteronacetat und setzt in 24 Stunden eine Nominaldosis von 50 Mikrogramm Estradiol und 250 Mikrogramm Norethisteronacetat frei.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Transdermales Pflaster.

Phase I

Durchsichtige, quadratische Pflaster mit abgerundeten Ecken und einer Polymer-Schutzfolie auf einer Seite sowie einer Klebematrix auf der anderen Seite, die den Wirkstoff freisetzt. Einzeln in hitzeversiegelten Beuteln verpackt.

Phase II

Durchsichtige runde Pflaster mit einer Polymer-Schutzfolie auf einer Seite und einer Klebematrix auf der anderen Seite, die den Wirkstoff freisetzt. Einzeln in hitzeversiegelten Beuteln verpackt.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

- Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei Estrogen-Mangelsymptomen nach der Menopause.
- Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Die Behandlung soll bei Frauen frühestens 6 Monate nach ihrer letzten Monatsblutung erfolgen.

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Sequidot ist eine kontinuierlich-sequenzielle Hormonsubstitutionstherapie zur transdermalen Anwendung. Ein Behandlungszyklus mit Sequidot besteht aus 4 transdermalen Pflastern der Phase I, gefolgt von 4 transdermalen Pflastern der Phase II. Die Therapie beginnt mit dem Phase-I-Pflaster. Der nächste Behandlungszyklus sollte unmittelbar nach Entfernen des letzten transdermalen Pflasters der Phase II beginnen.

Sowohl für den Beginn als auch für die Fortführung einer Behandlung postmeno-

pausaler Symptome ist die niedrigste wirksame Dosis für die kürzest mögliche Therapiedauer anzuwenden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Therapiebeginn

Bei den meisten menopausalen Frauen, die gegenwärtig keine Estrogen-Gestagen-Behandlung erhalten, kann die Therapie zu jedem beliebigen Zeitpunkt begonnen werden.

Frauen, die bereits eine kontinuierliche kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie erhalten, können direkt auf Sequidot umgestellt werden.

Frauen, die gegenwärtig eine zyklische oder sequenzielle Estrogen-Gestagen-Therapie erhalten, sollten den aktuellen Behandlungszyklus beenden, bevor mit der Sequidot-Phase-I-Behandlung begonnen wird. Der erste Tag der Entzugsblutung ist ein geeigneter Zeitpunkt für den Beginn eines neuen Behandlungszyklus mit Sequidot Phase I.

Allgemeine Anweisungen

Während der ersten 14 Tage eines 28-tägigen Behandlungszyklus wird in Abständen von 3 bis 4 Tagen (zwei Applikationen pro Woche) das transdermale Pflaster der Phase I auf den Bauch geklebt. Während der verbleibenden 14 Tage des 28-tägigen Behandlungszyklus wird anschließend das transdermale Pflaster der Phase II ebenfalls alle 3 bis 4 Tage auf den Bauch geklebt.

Die Frauen sollten darüber informiert werden, dass normalerweise monatliche Abbruchblutungen auftreten.

Art der Anwendung

Das transdermale Pflaster muss auf den Bauch geklebt werden. Es darf niemals auf die Brust oder in deren Nähe appliziert werden.

Die Applikation des Pflasters muss mit Sorgfalt erfolgen. Das Pflaster soll auf einen sauberen, trockenen Bereich des Abdomens appliziert werden, der keine Schnitte und keine Reizung aufweist. Der Hautbereich sollte nicht ölig sein, d. h. das Pflaster sollte nicht zusammen mit Feuchtigkeitscremes, Lotionen oder Körperölen angewendet werden. Der Bereich der Gürtellinie sollte ausgespart bleiben, da enge Kleidung das Pflaster abreiben kann.

Die Applikationsstelle sollte gewechselt werden, und zwischen zwei Applikationen an einer bestimmten Stelle sollte ein pflasterfreier Zeitraum von mindestens einer Woche liegen.

Nach dem Öffnen des Beutels muss die eine Hälfte der Schutzfolie entfernt werden, ohne dabei die Klebeschicht mit den Fingern zu berühren. Das transdermale Pflaster muss unverzüglich auf die Haut geklebt werden. Die andere Hälfte des Schutzfilms muss entfernt werden, und das transdermale Pflaster muss mit der Handfläche über mindestens 10 Sekunden fest auf die Haut gepresst werden, wobei die Ränder sorgfältig angedrückt und geglättet werden müssen.

Die Patientinnen sollten darauf hingewiesen werden, Acht zu geben, dass das transder-

male Pflaster nicht beim Schwimmen oder bei anderen Aktivitäten abfällt. Sie sollten außerdem darüber informiert werden, dass bei eventuellem Abfallen eines Pflasters (nach anstrengender körperlicher Belastung, bei ausgeprägtem Schwitzen oder bei Reibung durch enge Kleidung) dasselbe Pflaster auf einen anderen Hautbereich erneut aufgeklebt werden kann. Anschließend sollte die Patientin zu ihrem üblichen Behandlungsschema zurückkehren und das Pflaster an den gleichen Tagen wechseln wie zuvor.

Die Patientinnen sollten darüber informiert werden, dass das Pflaster nach dem Aufkleben nicht für längere Zeit Sonnenlicht ausgesetzt werden sollte.

Sollte eine Patientin die Applikation eines Pflasters vergessen, sollte sie so bald wie möglich ein neues Pflaster applizieren. Die Applikation des nächsten Pflasters sollte entsprechend dem Behandlungsplan erfolgen. Die Unterbrechung der Behandlung kann die Wahrscheinlichkeit für das Wiederauftreten der postmenopausalen Symptome, für Durchbruchblutungen und für Schmierblutungen erhöhen.

Sollten nach dem Entfernen des Pflasters Klebereste auf der Haut verbleiben, sollte dieser Bereich vorsichtig mit einer Creme oder Lotion auf Öl-Basis abgerieben werden, um die Klebereste zu entfernen.

4.3 Gegenanzeigen

- bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht;
- estrogenabhängiger maligner Tumor bzw. ein entsprechender Verdacht (vor allem Endometriumkarzinom);
- nicht abgeklärte Blutung im Genitalbereich;
- unbehandelte Endometriumhyperplasie;
- frühere oder bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (vor allem 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 Erkrankungen (vor allem Angina pectoris, Myokardinfarkt);
- akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die relevanten Leberenzym-Werte nicht normalisiert haben;
- bekannte Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, die in Abschnitt 6.1 aufgelistet sind, wie Dipropylenglykol (das Hautreizungen hervorrufen kann);
- Porphyrie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Hormonsubstitutionstherapie (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 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 (HRT) ist eine vollständige Eigen- und Familienanamnese der Patientin zu erheben. Die körperliche Untersuchung (einschließlich Unterleib und Brust) sollte sich an diesen Anamnesen sowie an den Abschnitten 4.3 „Gegenanzeigen“ und 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ 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 der Brüste sie ihrem Arzt oder ihrer Krankenschwester 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 Patientin sollte engmaschig überwacht werden, wenn eine der folgenden Situationen bzw. Erkrankungen vorliegt oder früher vorlag bzw. sich während einer Schwangerschaft oder einer zurückliegenden Hormonbehandlung verschlechtert hat. Dies gilt auch für den Fall, dass eine der nachfolgenden genannten Situationen oder Erkrankungen im Laufe der aktuellen Hormonsubstitutionstherapie mit Sequidot auftritt bzw. sich verschlechtert:

- Leiomyom (Uterusmyom) oder Endometriose;
- Risikofaktoren für Thromboembolien (siehe unten);
- Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumore, z. B. Auftreten von Mammakarzinom bei Verwandten 1. Grades;
- Hypertonie;
- Lebererkrankungen (z. B. Leberadenom);
- Diabetes mellitus mit oder ohne Beteiligung der Gefäße;
- Cholelithiasis;
- Migräne oder (schwere) Kopfschmerzen;
- Systemischer Lupus erythematoses (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 Endometriumkarzinoms 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 oder 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 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-Monopreparaten.

Kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie

In einer randomisierten placebokontrollierten Studie, der Women's Health Initiative study (WHI-Studie), 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).

Das erhöhte Risiko zeigt sich nach einigen Anwendungsjahren, kehrt jedoch einige (spätestens fünf) Jahre nach Behandlungsende wieder auf das altersentsprechende Grundrisiko zurück.

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

Venöse Thromboembolie

Eine HRT ist mit einem 1,3–3-fach erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) verbunden, vor allem für tiefe Venenthrombosen oder Lungenembolien. Im ersten Jahr einer HRT ist das Auftreten einer VTE wahrscheinlicher als später (siehe Abschnitt 4.8).

Zu den allgemein anerkannten VTE-Risikofaktoren gehören die Anwendung von Estrogenen, ein höheres Alter, größere Operationen, längere Immobilisierung, erhebliches Übergewicht (BMI > 30 kg/m²), Schwangerschaft/Wochenbett, systemischer Lupus erythematoses (SLE) und Krebs. Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen bei VTE.

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).

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

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.

Sollte sich eine VTE nach Beginn der HRT entwickeln, muss das Arzneimittel abgesetzt werden. Die Patientinnen sollten darauf hingewiesen werden, dass sie sofort Kontakt mit ihrem Arzt aufnehmen müssen, wenn sie mögliche Symptome einer Thromboembolie bemerken (z. B. 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 Herzkrankheit 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 1,5-fach 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 altersabhängig ist, nimmt das Gesamtrisiko eines Schlaganfalls für Frauen unter einer HRT mit zunehmendem Alter zu (siehe Abschnitt 4.8).

Ovarialkarzinom

Das Ovarialkarzinom ist sehr viel seltener als Brustkrebs. Die Langzeitanwendung (mindestens 5 bis 10 Jahre) von Estrogen-Mononarzneimitteln zur HRT ist mit einem leicht erhöhten Ovarialkarzinom-Risiko verbunden (siehe Abschnitt 4.8). Einige Studien, einschließlich der WHI Studie, deuten darauf hin, dass das entsprechende Risiko unter der Langzeitanwendung einer kombinierten HRT vergleichbar oder geringfügig geringer ist (siehe Abschnitt 4.8).

Hypothyreose

Patienten, die eine Substitutionstherapie mit Schilddrüsenhormonen benötigen, sollten Ihre Schilddrüsenfunktion während der HRT regelmäßig kontrollieren lassen, um zu gewährleisten, dass die Schilddrüsenhormonspiegel in einem akzeptablen Bereich bleiben.

Schwere anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen

Nach Markteinführung wurden Fälle von anaphylaktischen/anaphylaktoiden Reaktionen berichtet, die sich irgendwann im Laufe der Estradiol-Behandlung entwickelten und eine medizinische Notfallversorgung erforderten.

Angioödem

Estrogen kann Symptome eines Angioödems auslösen oder verschlimmern, insbesondere bei Frauen, die an hereditärem Angioödem leiden.

Sonstige Erkrankungszustände

Estrogene können eine Flüssigkeitsretention bewirken; daher müssen Patientinnen mit kardialen oder renalen Funktionsstörungen sorgfältig beobachtet werden.

Frauen mit vorbestehender Hypertriglyceridämie müssen während einer Estrogen- oder Hormonsubstitutionstherapie engmaschig überwacht werden, weil im Zusammenhang mit einer Estrogen-Therapie unter derartigen Umständen von seltenen Fällen eines stark

ken Triglyzeridanstiegs im Plasma mit der Folge einer Pankreatitis berichtet wurde.

Estrogene erhöhen die Konzentration des thyroxinbindenden Globulins (TBG), wodurch es zu einem Anstieg des gesamten zirkulierenden Schilddrüsenhormons kommt, was anhand des proteingebundenen Iods (PBI), des T₄-Spiegels (Säulen- oder Radioimmunoassay) oder T₃-Spiegels (Radioimmunoassay) 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 geschlechtshormon-bindende 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/Reininsubstrat, Alpha-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.

Es ist bekannt, dass eine Kontaktsensibilisierung bei allen topischen Applikationen vorkommen kann. Obwohl es äußerst selten geschieht, sollen Frauen, die eine Kontaktsensibilisierung auf einen der Bestandteile des Pflasters entwickeln, davor gewarnt werden, dass eine schwere Überempfindlichkeitsreaktion entstehen kann, wenn sie sich weiter dem verursachenden Stoff aussetzen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der Metabolismus der Estrogene und Gestagene kann durch die gleichzeitige Anwendung von Substanzen verstärkt werden, die Arzneimittel-metabolisierende Enzyme, vor allem die Cytochrom-P450-Enzyme, induzieren; zu diesen Substanzen gehören Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) und Antiinfektiva (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz). Ritonavir, Telaprevir und Nelfinavir haben, wenn sie zeitgleich mit Steroidhormonen angewandt werden, enzymstimulierende Eigenschaften, obwohl sie eigentlich als starke Enzymhemmer bekannt sind.

Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können den Metabolismus der Estrogene und Gestagene induzieren.

Estradiol wird überwiegend durch CYP3A4 metabolisiert, weshalb die zeitgleiche Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren, wie beispielsweise Ketoconazol und Erythromycin, zu einer Erhöhung der Estradiol-Exposition führen kann.

Bei der transdermalen Anwendung wird der First-Pass-Effekt in der Leber umgangen, so dass transdermal angewandte Estrogene und Gestagene möglicherweise weniger

stark als orale Hormone durch Enzyminduktoren beeinträchtigt werden.

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

Einige Labortests könnten durch die Estrogen-Therapie beeinflusst werden, insbesondere Tests der Glucosetoleranz und der Schilddrüsenfunktion.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Die klinischen Daten aus einer begrenzten Zahl exponierter Schwangerschaften zeigen keine unerwünschten Wirkungen von Nor-ethisteronacetat auf den Fetus. Bei höheren Dosen, als sie üblicherweise bei oralen Kontrazeptiva und Arzneimitteln zur Hormonsubstitutionstherapie angewendet werden, wurde eine Maskulinisierung von weiblichen Feten beobachtet.

Die meisten zurzeit vorliegenden epidemiologischen Studien, die hinsichtlich einer unbeabsichtigten Exposition des Fetus mit Kombinationen von Estrogenen und Gestagenen relevant sind, zeigen keine teratogenen oder fetotoxischen Wirkungen.

Stillzeit

Sequidot ist in der Stillzeit nicht indiziert.

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

Es ist kein Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bekannt.

4.8 Nebenwirkungen

Bei etwa einem Drittel der mit Sequidot behandelten Frauen können Nebenwirkungen auftreten. Die am häufigsten genannten Nebenwirkungen waren Brustspannen und Brustschmerzen (31 %), Reaktionen an der Applikationsstelle (20 %, meist leichte Hautrötung), Dysmenorrhö (19 %), unregelmäßige Menstruationsblutungen (16 %) und Kopfschmerzen (10 %).

Die folgenden Nebenwirkungen wurden beobachtet:

Siehe Tabelle 1 auf Seite 4

Brustkrebs

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

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

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

Tabelle 1:

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Organsystem-Klasse (MedDRA-SOC-Ebene)	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)	Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)	Sehr selten ($< 1/10.000$)	Nicht bekannt*
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeit		Anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					Verminderte Kohlenhydrattoleranz	
Psychiatrische Erkrankungen		Depression, Nervosität, Stimmungsschwankungen		Störungen der Libido		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schlaflosigkeit	Migräne, Schwindel	Parästhesie	Chorea	
Augenerkrankungen					Kontaktlinsen-unverträglichkeit	
Gefäßerkrankungen			Anstieg des Blutdrucks	Venöse Thromboembolien		Krampfadern
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Diarrhö, Dyspepsie, abdominale Schmerzen, abdominale Distension	Erbrechen			
Leber- und Gallenerkrankungen				Gallenblasenerkrankung, Gallensteine	Cholestatischer Ikterus	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Reaktionen an der Applikationsstelle [†] , Erythem	Akne, Hautausschlag, Juckreiz, trockene Haut	Hautverfärbung	Alopezie	Hirsutismus, Hautnekrose	Kontaktdermatitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Rückenschmerzen		Myasthenie		Schmerzen in den Gliedmaßen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Spannungsgefühl und Schmerzen in der Brust, Dysmenorrhö, Menstruationsstörungen	Vergrößerung der Brust, Menorrhagie, Genitalausfluss, unregelmäßige Vaginalblutungen, Uterusspasmen, vaginale Infektionen, Endometrium-Hyperplasie		Uterines Leiomyom, Zysten am Eileiter, Zervixpolypen		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Schmerzen, Asthenie, periphere Ödeme, Zunahme des Körpergewichts				
Untersuchungen			Transaminasenanstieg			

(*) Nach Markteinführung berichtet

(†) Reaktionen an der Applikationsstelle einschließlich lokaler Blutungen, Bluterguss, Brennen, Hautbeschwerden, Hauttrockenheit, Ekzem, Ödem, Hautrötung, Entzündung, Hautreizung, Schmerz, Papeln, Sensibilitätsstörung, Juckreiz, Hautausschlag, Hautverfärbung, Hautpigmentierung, Schwellung, Urtikaria und Bläschen.

Die Ergebnisse der größten randomisierten, placebokontrollierten Studie (WHI-Studie) und der größten epidemiologischen Studie (MWS) sind nachfolgend in den Tabellen 2 und 3 auf Seite 5 dargestellt.

Endometriumkarzinom

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)).

Ovarialkarzinom

Langzeitanwendung von Estrogen-Monarzneimitteln und von Estrogen-Gestagen-Kombinationsarzneimitteln zur HRT ist mit einem geringfügig erhöhten Ovarialkarzinom-Risiko verbunden. In der Million Women Study ergab sich nach 5 Jahren HRT ein zusätzlicher Fall pro 2.500 Anwenderinnen.

Venöse Thromboembolien

Das Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie (VTE), z. B. einer Thrombo-

Tabelle 2: **Million Women Study (MWS) – Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger HRT**

Altersgruppe (Jahre)	Zusätzliche Fälle bei 1.000 HRT-Nicht-anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren*	Relatives Risiko [#]	Zusätzliche Fälle bei 1.000 HRT-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren (95 % KI)
Estrogen-Monotherapie			
50–65	9–12	1,2	1–2 (0–3)
Estrogen-Gestagen-Kombinationstherapie			
50–65	9–12	1,7	6 (5–7)

[#] Relatives Risiko insgesamt. Das relative Risiko ist nicht konstant, sondern steigt mit zunehmender Anwendungsdauer.
Hinweis: Da die Ausgangs-Inzidenzen für Brustkrebs in den EU-Ländern unterschiedlich sind, variiert auch entsprechend die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle.

* bezogen auf die Ausgangs-Inzidenzrate in den Industrieländern

Tabelle 3: **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)

[#] 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.

* WHI-Studie bei Frauen ohne Uterus, die kein erhöhtes Brustkrebsrisiko zeigte

Tabelle 4: **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 pro 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 5 Jahren
Orale Estrogen-Monotherapie* ⁴			
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)

*⁴ Studie bei Frauen ohne UterusTabelle 5: **Kombinierte WHI-Studien – zusätzliches Risiko für ischämischen Schlaganfall*⁵ nach 5-jähriger HRT**

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placeboarm über 5 Jahre	Relatives Risiko (95 % KI)	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen über 5 Jahre
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

*⁵ Es wurde nicht zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall unterschieden.

se der tiefen Bein- bzw. Beckenvenen oder einer Lungenembolie, ist bei einer HRT um das 1,3–3-Fache erhöht. Das Auftreten eines solches 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:

Siehe Tabelle 4

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 1,5-fach 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, erhöht sich das Gesamtrisiko bei Frauen unter einer HRT mit zunehmendem Alter (siehe Abschnitt 4.4).

Siehe Tabelle 5

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

- Erkrankung 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)
- Trockene Augen
- Veränderung in der Zusammensetzung des Tränenfilms.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Aufgrund des Applikationsweges ist eine Überdosierung von Estradiol oder Norethisteronacetat unwahrscheinlich. Bei Anzeichen einer Überdosierung sollte das transdermale Pflaster von der Haut entfernt werden. Symptome einer Überdosierung mit einer oralen Estrogen-Therapie sind Spannungsgedühle in der Brust, Übelkeit, Erbrechen und/oder Metrorrhagie. Eine Überdosierung mit Gestagenen kann zu Depression, Müdigkeit, Akne und Hirsutismus führen.

5. Pharmakologische Eigenschaften**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Estrogene, Sequenzialpräparate, Norethisteron und Estrogen;
ATC-Code: G03FB05.

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

Estrogene beugen dem Verlust an Knochenmasse nach der Menopause oder nach einer Ovariectomie vor.

Da Estrogene das Endometriumwachstum fördern, erhöht die ungehinderte Estrogen-Gabe das Risiko von Endometriumhyperplasie und -karzinom. Die Zugabe eines Gestagens (Norethisteronacetat) reduziert das estrogenbedingte Risiko einer Endometriumhyperplasie bei Frauen ohne Hysterektomie.

Angaben zu den klinischen Studien

Linderung der durch den Estrogen-Mangel verursachten Symptome und Beeinflussung der Blutungen

Eine Linderung der Wechseljahresbeschwerden wurde in den ersten Wochen der Behandlung erreicht. Nach 11 Behandlungszyklen mit Sequidot traten bei 64 % der Patientinnen regelmäßige Entzugsblutungen auf. Unregelmäßige Blutungen und/oder Schmierblutungen wurden bei 28 % der Frauen genannt, eine Amenorrhö bei 8 %.

Osteoporoseprävention

Estrogenmangel in der Menopause geht mit einem erhöhten Knochenumsatz und einem Verlust an Knochenmasse einher. Die Wirkung von Estrogenen auf die Knochendichte ist dosisabhängig. Der Schutz ist offenbar so lange wirksam, wie die Behandlung fortgesetzt wird. Nach Beendigung der Hormonsubstitutionstherapie (HRT) ist der Verlust an Knochenmasse dem unbehandelten Frauen vergleichbar.

Aus der WHI-Studie und Metaanalysen weiterer Studien geht hervor, dass die aktuelle Anwendung einer HRT, allein oder in Kombination mit einem Gestagen, bei überwiegend gesunden Frauen das Risiko von Hüft-, Wirbelkörper- oder sonstigen osteoporotischen Frakturen reduziert. Eine HRT könnte auch Frakturen bei Frauen mit geringer Knochendichte und/oder nachgewiesener Osteoporose vorbeugen, hierfür liegen jedoch nur begrenzte Erkenntnisse vor.

Nach zwei Behandlungsjahren mit Sequidot betrug der Anstieg der Knochendichte (*bone mineral density/BMD*) im Lendenbereich der Wirbelsäule $5,53\% \pm 0,63\%$ (Mittel \pm SD). Der Anteil der Frauen, bei dem die BMD im Lendenbereich im Verlaufe der Behandlung erhalten oder wiederhergestellt werden konnte, betrug 95 %. Sequidot wirkte sich auch auf die BMD der Hüfte aus. Der Anstieg nach zwei Jahren betrug $3,07\% \pm 0,64\%$ (Mittel \pm SD) am Oberschenkelhals und $3,12\% \pm 0,46\%$ (Mittel \pm SD) an der ganzen Hüfte.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Estradiol

Transdermal verabreichtes Estradiol unterliegt keinem First-pass-Metabolismus, wie er bei oral verabreichten Estrogen-Produkten beobachtet wird.

Transdermale Sequidot-Pflaster führen zu Estradiol-Serumspiegeln und Estron-Estradiol-Verhältnissen, wie sie bei prämenopausalen Frauen physiologisch in der frühen (Estradiol > 40 pg/ml) bis mittleren Proliferationsphase beobachtet werden. Diese Eigenschaften bleiben während der gesamten 84- bis 96-stündigen Applikationszeit erhalten. Wiederholte Applikationen von Estalis-Sequi-Phase-I-Pflastern (50/0 Mikrogramm/Tag), die zu Sequidot-Phase-I-Pflastern bioäquivalent sind, führten zu maximalen Steady-State-Estradiol-Serumkonzentrationen (C_{max}) von 71 pg/ml und zu durchschnittlichen Estradiol-Serumkonzentrationen (C_{avg}) von 51 pg/ml. Am Ende des Applikationsintervalls betrug die durchschnittliche Estradiol-Serumkonzentration (Talspiegel) 41 pg/ml.

Wiederholte Applikationen von Sequidot-Phase-II-Pflastern (50/250 Mikrogramm/Tag) führten zu maximalen Steady-State-Estradiol-Serumkonzentrationen (C_{max}) von 71 pg/ml und zu durchschnittlichen Estradiol-Serumkonzentrationen (C_{avg}) von 52 pg/ml. Am Ende des Applikationsintervalls betrug die durchschnittliche Estradiol-Serumkonzentration (Talspiegel) 46 pg/ml.

Norethisteronacetat

Wiederholte Applikationen von Sequidot führten zu einer maximalen Steady-State-Norethisteron-Serumkonzentration (C_{max}) von 1.060 pg/ml und zu einer durchschnittlichen Norethisteron-Serumkonzentration (C_{avg}) von 832 pg/ml. Am Ende des Applikationsintervalls betrug die durchschnittliche Norethisteron-Serumkonzentration (Talspiegel) 681 pg/ml.

Metabolismus und Elimination

Estradiol

Estradiol hat eine kurze Eliminationshalbwertszeit von ungefähr 2 bis 3 Stunden, was bedeutet, dass der Serumspiegel schnell abfällt, wenn das Pflaster entfernt wird. Nachdem das Pflaster entfernt wurde, kehrt die Serumkonzentration von Estradiol innerhalb von 4 bis 8 Stunden zum unbehandelten postmenopausalen Level (< 20 pg/ml) zurück.

Norethisteron

Für Norethisteron wird eine Eliminationshalbwertszeit von ungefähr 6 bis 8 Stunden berichtet. Der Norethisteronserumspiegel fällt rapide ab, wenn das Pflaster entfernt wird; auf weniger als 50 pg/ml innerhalb von 48 Stunden.

Minimale Schwankungen in der Serumkonzentration von Estradiol und Norethisteron zeigen eine gleichmäßige Freisetzung über den Anwendungszeitraum.

Es gibt keine Kumulation von Estradiol und Norethisteron nach wiederholter Anwendung.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Toxizitätsprofile von Estrogenen und Norethisteron sind bekannt. Bei bestimmten Tierarten erhöht die längerfristige, kontinuierliche Gabe von natürlichen und synthetischen Estrogenen die Häufigkeit von Brust-, Uterus-, Gebärmutterhals-, Vaginal-, Hoden- und Leberkarzinomen. Die längerfristige, kontinuierliche Gabe von Norethisteron erhöht bei bestimmten Tierarten die Häufigkeit von Hypophysen- und Eierstocktumoren bei weiblichen und von Leber- und Brusttumoren bei männlichen Tieren.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Phase I

Adhäsive Matrix:

Klebematrix mit Acryl- und Silikonkleber
Oleylalkohol
Dipropylenglykol
Povidon

Trägerfolie:

Ko-extrudierter Film aus Ethylen/Vinylacetat-Copolymer
Polyethylen
Vinyliden/Vinylchlorid-Copolymer
Siliciumdioxid/Titandioxid

Schutzfolie:

Fluoropolymerbeschichteter Polyesterfilm

Phase II

Adhäsive Matrix:

Klebematrix mit Acryl- und Silikonkleber
Povidon
Ölsäure
Dipropylenglykol

Trägerfolie:

Polyesterfilm

Schutzfolie:

Fluoropolymerbeschichteter Polyesterfilm

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Haltbarkeit beträgt 2 Jahre: 18 Monate Lagerung im Kühlschrank ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$) plus 6 Monate unter 25°C .

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Kühl lagern und transportieren ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$). Nicht einfrieren.
Nach der Abgabe an die Patientin kann Sequidot über eine Höchstdauer von 6 Monaten unter 25°C gelagert werden. In der Originalverpackung (versiegelter Beutel) aufbewahren. Jedes Pflaster sollte unmittelbar nach dem Öffnen des Beutels verwendet werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die transdermalen Pflaster sind einzeln in hitzeversiegelten Papier-Polyethylen-Beuteln verpackt.

Die Beutel werden in Packungen mit 8 Pflastern (4 Phase-I-Pflaster und 4 Phase-II-Pflaster) oder 24 Pflastern (12 Phase-I-Pflaster und 12 Phase-II-Pflaster) vertrieben.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Verwendete Pflaster sollten in der Mitte mit der Klebeschicht nach innen zusammengefasst und sicher sowie außerhalb der Reichweite von Kindern entsorgt werden. Verwendete und nicht verwendete Pflaster sollten entsprechend den nationalen Anforderungen beseitigt oder zurück in eine Apotheke gebracht werden, vorzugsweise in der Originalverpackung.

7. Inhaber der Zulassung

Novartis Pharma GmbH
90327 Nürnberg

Hausadresse:

Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0
Telefax: (09 11) 273-12 653
Internet/E-Mail: www.novartis.de

Info-Service:

Telefon: (0 18 02) 23 23 00 (0,06 € pro Anruf aus dem deutschen Festnetz; max. 0,42 € pro Minute aus dem deutschen Mobilfunknetz)
Telefax: (09 11) 273-12 160

Mitvertriebe:

Novartis Pharma Vertriebs GmbH
90327 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0
Telefax: (09 11) 273-12 653

Novartis Pharma Marketing GmbH
90327 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0
Telefax: (09 11) 273-12 653

Novartis Pharma Distributions GmbH
90327 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0
Telefax: (09 11) 273-12 653

Novartis Pharma Arzneimittel GmbH
90327 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0
Telefax: (09 11) 273-12 653

8. Zulassungsnummer

66641.00.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/
Verlängerung der Zulassung**

18.05.2007

10. Stand der Information

Februar 2016

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig



Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt