

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Intrinsa 300 Mikrogramm/24 Stunden transdermales Pflaster

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jedes Pflaster zu 28 cm² enthält 8,4 mg Testosteron und setzt in 24 Stunden 300 Mikrogramm Testosteron frei.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Transdermales Pflaster.

Dünnes, durchsichtiges, ovales matrix-artiges transdermales Pflaster, das aus drei Schichten besteht: einer durchsichtigen Trägerfolie, einer Klebeschicht mit der Wirkstoff-Matrix und einer Schutzfolie, die vor der Applikation entfernt wird. Jedes Pflaster trägt auf der Oberseite den Stempel PG T001.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Intrinsa ist indiziert für die Behandlung von Störungen, die mit einem Mangel oder Verlust von sexuellem Verlangen verbunden sind (Störung mit verminderter sexueller Appetenz, *hypoactive sexual desire disorder*, HSDD) bei Frauen nach beidseitiger Oophorektomie und Hysterektomie (chirurgisch bedingte Menopause), die eine begleitende Estrogen-Therapie erhalten.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die empfohlene Testosteron-Tagesdosis beträgt 300 Mikrogramm. Diese Dosis wird durch kontinuierliches zweimal wöchentliches Aufbringen des Pflasters erzielt. Das Pflaster sollte alle 3 bis 4 Tage durch ein neues Pflaster ersetzt werden. Die jeweilige Applikationsstelle sollte jedes Mal gewechselt werden, wobei zwischen zwei Applikationen an einer bestimmten Stelle ein Zeitraum von mindestens 7 Tagen liegen muss. Es darf nicht mehr als ein Pflaster gleichzeitig getragen werden.

Die Klebeseite des Pflasters sollte auf eine saubere und trockene Hautstelle im Bereich des unteren Abdomens unterhalb der Taille aufgebracht werden. Die Pflaster sollten nicht auf die Brüste oder andere Körperbereiche aufgebracht werden. Es wird ein Hautbereich mit minimaler Faltenbildung empfohlen, der nicht von enger Kleidung bedeckt ist. Die Stelle sollte nicht ölig, verletzt oder gereizt sein. Um eine Beeinträchtigung der Klebeeigenschaften von Intrinsa zu vermeiden, sollten auf die Hautstelle, auf die das Pflaster appliziert wird, keine Cremes, Lotionen oder Puder aufgetragen werden.

Das Pflaster sollte unmittelbar nach dem Öffnen des Beutels und dem Entfernen der beiden Hälften der Schutzfolie aufgebracht werden. Es sollte etwa 10 Sekunden lang fest angedrückt werden, wobei auf einen guten Hautkontakt insbesondere an den Kanten zu achten ist. Löst sich ein Teil des Pflasters von der Haut, so sollte dieser Bereich erneut angedrückt werden. Ein vorzeitig abgelöstes Pflaster kann erneut appliziert werden. Falls dasselbe Pflaster sich nicht mehr aufbringen lässt, sollte an einer anderen Stelle ein neues Pflaster aufgebracht werden. In beiden Fällen sollte das ursprüngliche Applikationsschema beibehalten werden. Das Pflaster ist so konzipiert, dass es sich beim Duschen, Schwimmen und beim Sport nicht ablöst.

Begleitende Estrogen-Therapie

Vor Beginn einer Behandlung mit Intrinsa sowie im Rahmen der routinemäßigen Neubewertung der Therapie sollten die angemessene Anwendung einer Estrogen-Therapie und die damit verbundenen Einschränkungen bedacht werden. Eine Fortsetzung der Anwendung von Intrinsa wird nur empfohlen, solange die gleichzeitige Anwendung von Estrogen als angemessen betrachtet wird (d.h. niedrigste wirksame Dosis und kürzestmögliche Behandlungsdauer).

Die Anwendung von Intrinsa bei Patientinnen, die konjugierte equine Estrogene (*conjugated equine estrogen*, CEE) erhalten, wird nicht empfohlen, da die Wirksamkeit in diesem Fall nicht nachgewiesen wurde (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Dauer der Behandlung

Das Ansprechen auf die Intrinsa-Behandlung sollte 3-6 Monate nach Behandlungsbeginn beurteilt werden, um zu bestimmen, ob die Behandlung fortgesetzt werden soll. Bei Patientinnen, die keinen wesentlichen Nutzen verspüren, sollte eine erneute Bewertung erfolgen und ein Absetzen der Behandlung erwogen werden.

Da die Wirksamkeit und Sicherheit von Intrinsa nur in Studien von höchstens einjähriger Dauer geprüft wurden, wird empfohlen, alle 6 Monate eine Bewertung der Behandlung vorzunehmen.

Kinder und Jugendliche:

Für Intrinsa gibt es keine Indikation für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Bekannte, vermutete oder frühere Brustkrebskrankung oder bekannte bzw. vermutete Estrogen-abhängige Neoplasie oder jeglicher andere Krankheitszustand, der unter die Gegenanzeigen für die Anwendung von Estrogen fällt.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Der Arzt sollte die Patientinnen während der Behandlung in regelmäßigen Abständen auf mögliche Androgen-Nebenwirkungen untersuchen (z.B. Akne, Veränderungen des Haarwuchses oder Haarausfall). Die Patientinnen sollten angewiesen werden, selbst auf Androgen-Nebenwirkungen zu achten. Zeichen einer Virilisierung wie Tieferwerden der Stimme, Hirsutismus oder Klitoris-Vergrößerung können irreversibel sein, und es sollte erwogen werden, die Behandlung abzusetzen. In klinischen Studien waren diese Wirkungen in der Mehrzahl der Fälle reversibel (siehe Abschnitt 4.8).

An der Applikationsstelle kann es aufgrund einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Pflaster zu schweren Hauterythemen, lokalen Ödemen und Blasenbildung kommen. In diesen Fällen sollte die Anwendung des Pflasters beendet werden.

Die Sicherheit von Intrinsa wurde in doppelblinden, placebokontrollierten Studien von nicht mehr als einjähriger Dauer untersucht. Es liegen nur wenige Informationen zur Langzeitsicherheit vor, einschließlich der Wirkungen auf Brustgewebe und Herz-Kreislauf-System sowie auf eine Erhöhung der Insulinresistenz.

Die begrenzten Daten in der Literatur über den Einfluss von Testosteron auf das Brustkrebsrisiko bei Frauen erlauben keine eindeutigen Rückschlüsse und sind widersprüchlich. Die Langzeitwirkung einer Behandlung mit Testosteron auf die Brust ist derzeit nicht bekannt; daher sollten Patientinnen im Hinblick auf das Brustkrebsrisiko in Übereinstimmung mit gegenwärtig anerkannten Screeningmethoden und entsprechend den individuellen Bedürfnissen der Patientin sorgfältig überwacht werden.

Patientinnen mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung wurden nicht untersucht. Patientinnen mit kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere mit Bluthochdruck, sowie Patientinnen mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung sollten sorgfältig überwacht werden. Dabei ist besonders auf Änderungen des Blutdrucks und des Körpergewichts zu achten.

Bei Patientinnen mit Diabetes mellitus können die Stoffwechselwirkungen von Testosteron eine Senkung des Blutzuckerspiegels und damit des Insulinbedarfs zur Folge haben. Patientinnen mit Diabetes mellitus wurden nicht untersucht.

Zu den Wirkungen von Testosteron auf das Endometrium liegen nur wenige Informationen vor. Die begrenzten Daten zur Bewertung der Testosteron-Wirkung auf das Endometrium erlauben keine Rückschlüsse oder Absicherungen bezüglich des Auftretens von Endometriumkrebs.

Bei Patientinnen mit vorbestehender Herz-, Nieren- oder Lebererkrankung kann es als schwerwiegende Komplikation nach hohen Dosen von Testosteron oder anderen anabolen Steroiden zu Ödemen (mit oder ohne dekompensierte Herzinsuffizienz) kommen. Allerdings steht nicht zu erwarten, dass eine solche Wirkung von der niedrigen durch das Intrinsa-Pflaster freigesetzten Testosteron-Dosis ausgelöst wird.

Intrinsa wird für die Anwendung bei Frauen bis zu einem Alter von 60 Jahren empfohlen, bei denen operativ die Menopause induziert wurde. Entsprechend der Prävalenz von HSDD liegen nur begrenzte Daten zu Patientinnen über 60 Jahre vor.

Bei Frauen mit HSDD in der natürlichen Menopause, die eine begleitende Estrogen-Therapie, mit und ohne Progesteron, erhielten, wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Intrinsa 300 Mikrogramm nicht geprüft. Intrinsa 300 Mikrogramm wird zur Anwendung bei Frauen in der natürlichen Menopause nicht empfohlen.

Intrinsa ist in Verbindung mit einer Estrogen-Therapie indiziert, jedoch zeigte sich in der Untergruppe der Patientinnen, die konjugierte equine Estrogene (*conjugated equine estrogen, CEE*) erhielten, keine signifikante Verbesserung der Sexualfunktion. Daher sollte Intrinsa bei Patientinnen, die begleitend CEE erhalten, nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1).

Androgene können die Spiegel des Thyroxin-bindenden Globulins senken und zu einer Abnahme der Gesamt-T4-Serumkonzentrationen sowie zu einer vermehrten T3- und T4-Resin-Aufnahme führen. Die Spiegel der freien Schilddrüsenhormone bleiben allerdings unverändert, und es gibt keine klinischen Hinweise auf eine Störung der Schilddrüsenfunktion.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Bei gleichzeitiger Gabe von Testosteron mit Antikoagulantien kann es zu einer Zunahme der antikoagulativen Wirkung kommen. Patientinnen, die orale Antikoagulantien erhalten, müssen insbesondere bei Beginn oder Beendigung einer Testosteron-Therapie engmaschig überwacht werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Intrinsa darf bei Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden könnten, sowie bei stillenden Frauen nicht angewendet werden.

Testosteron kann bei Gabe an schwangere Frauen eine virilisierende Wirkung auf den weiblichen Fetus haben. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Bei versehentlicher Anwendung während der Schwangerschaft ist die Behandlung mit Intrinsa abubrechen.

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

Intrinsa hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten genannte Nebenwirkung (sehr häufig, $\geq 1/10$) waren Reaktionen an der Applikationsstelle (30,4%). Dabei handelte es sich in der Mehrzahl bei diesen Nebenwirkungen um leichte Erytheme und Juckreiz, die bei den betroffenen Patientinnen nicht zum Studienabbruch führten. Es wurden keine sehr häufigen Nebenwirkungen berichtet, die in der Intrinsa-Gruppe mit höherer Inzidenz auftraten als in der Placebogruppe.

Während der 6-monatigen doppelblinden Behandlungsphase traten in der Behandlungsgruppe (n=549) folgende Nebenwirkungen mit größerer Häufigkeit auf als in der Placebogruppe (n=545). Ein kausaler Zusammenhang mit der Intrinsa-Behandlung wurde vom Prüfarzt als möglich oder wahrscheinlich eingestuft.

MedDRA Systemorganklasse	Häufig $\geq 1/100, < 1/10$	Gelegentlich $\geq 1/1.000, < 1/100$
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Sinusitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Abweichender Gerinnungsfaktor
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitzunahme
Psychiatrische Erkrankungen	Insomnie	Agitation, Angst
Erkrankungen des Nervensystems	Migräne	Störung der Aufmerksamkeit, Störung des Geschmackssinns, Störung des Gleichgewichts, Hyperästhesie, orale Parästhesie, transitorische ischämische Attacke
Augenerkrankungen		Diplopie, Augenrötung
Herzkrankungen		Palpitationen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Tieferwerden der Stimme	Verstopfung der Nase, Engegefühl im Hals
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Diarrhoe, Mundtrockenheit, Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Akne, Alopezie, Hirsutismus	Ekzem, vermehrtes Schwitzen, Rosazea
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Arthritis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustschmerzen	Zysten in der Brust, Anschwellen der Klitoris, Vergrößerung der Klitoris, genitaler Pruritus, brennendes Gefühl in der Vagina
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Anasarka, Asthenie, Engegefühl im Brustraum, Beschwerden im Brustbereich

MedDRA Systemorganklasse	Häufig ≥ 1/100, < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100
Untersuchungen	Gewichtszunahme	Abnorme Fibrinogenspiegel, beschleunigte Herzfrequenz, Anstieg der Alaninaminotransferase, Anstieg der Aspartataminotransferase, erhöhte Bilirubin-Blutspiegel, abnorme Leberwerte, Anstieg der Triglyzeride im Blut

91 bis 96% der Berichte über Akne, Hirsutismus, Tieferwerden der Stimme und Alopezie wurden als leicht eingestuft. Diese Wirkungen waren bei der Mehrzahl der Patientinnen, die aus diesem Grund aus der Studie ausschieden, reversibel. Neun Patientinnen in der Intrinsa-Gruppe (1,6%) und 3 Patientinnen in der Placebogruppe (0,6%) brachen die Studie aufgrund dieser Wirkungen ab. Für allen anderen häufigen unerwünschten Ereignisse kam es bei der Mehrzahl der Patientinnen zu einem Abklingen der Beschwerden.

4.9 Überdosierung

Die Art der Anwendung von Intrinsa macht eine Überdosierung unwahrscheinlich. Nach Entfernen des Pflasters nehmen die Testosteron-Serumspiegel schnell ab (siehe Abschnitt 5.2).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Androgene, Testosteron, ATC-Code: G03BA03

Testosteron, das wichtigste zirkulierende Androgen bei der Frau, ist ein physiologisch vorkommendes Steroid und wird von den Ovarien und Nebennieren ausgeschüttet. Bei prämenopausalen Frauen liegt die Testosteron-Produktionsrate bei 100 bis 400 Mikrogramm/24 Stunden. Die Hälfte dieser Menge wird von den Ovarien entweder als Testosteron oder als ein Testosteron-Vorläufer gebildet. Die Androgen-Serumspiegel der Frau fallen mit zunehmendem Alter ab. Bei Frauen mit bilateraler Oophorektomie nehmen die Testosteron-Serumspiegel innerhalb von Tagen nach dem operativen Eingriff um etwa 50% ab.

Intrinsa ist eine transdermale Therapie der HSDD. Das Arzneimittel verbessert das sexuelle Verlangen und führt zu Testosteron-Konzentrationen, die prämenopausalen Spiegeln entsprechen.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Intrinsa wurde in zwei multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten 6-monatigen Studien an 562 (INTIMATE SM1) und 533 (INTIMATE SM2) Frauen im Alter von 20 bis 70 Jahren, die an einer HSDD litten und begleitend Estrogene erhielten, nach einer Oophorektomie und Hysterektomie (chirurgisch bedingte Menopause) untersucht. In diesen Studien wurden die befriedigende sexuelle Gesamtaktivität (primärer Endpunkt), das sexuelle Verlangen sowie die seelische Belastung im Zusammenhang mit einem geringen sexuellen Verlangen (sekundäre Endpunkte) mittels validierter Instrumente untersucht.

In der kombinierten Analyse der Studien nach 24 Wochen betrug der Unterschied in Bezug auf die mittlere Häufigkeit vollständig befriedigender Erlebnisse zwischen Intrinsa und Placebo 1,07 pro 4 Wochen.

Von den mit Intrinsa behandelten Frauen berichtete ein signifikant höherer prozentualer Anteil für die drei Endpunkte über einen Nutzen, der von ihnen als klinisch relevant betrachtet wurde, als bei den mit Placebo behandelten Frauen. Bezogen auf die gepoolten Phase-III-Daten erwiesen sich nach

Ausschluss von Patientinnen, die orale CEE einnahmen und keine wesentliche Verbesserung der sexuellen Aktivität aufwiesen, 50,7% (n=274) der mit Intrinsa und 29,4% (n=269) der mit Placebo behandelten Frauen in Bezug auf die befriedigende sexuelle Gesamtaktivität (primärer Endpunkt) als Responder. Als Responder waren zuvor solche Patientinnen definiert worden, bei denen die Häufigkeit befriedigender Aktivitäten bezogen auf 4 Wochen um > 1 gestiegen war.

Die Wirkungen von Intrinsa wurden 4 Wochen nach Therapiebeginn (dem ersten Untersuchungszeitpunkt) sowie zu allen nachfolgenden monatlichen Bestimmungszeitpunkten beobachtet.

Die Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo war für eine Reihe von Untergruppen signifikant, darunter Patientinnen, die sich nach den folgenden Ausgangscharakteristika unterschieden: Alter (alle Untergruppen bis zu einem Alter von 65 Jahren); Körpergewicht (bis 80 kg) sowie Oophorektomie (bis zu 15 Jahre zurückliegend).

Subgruppenanalysen deuteten darauf hin, dass die Art der Anwendung und der Typ des begleitenden Estrogens (transdermales Estradiol, orales konjugiertes equines Estrogen [CEE], orales nicht-CEE) Einfluss auf das Ansprechen der Patientinnen haben können. Eine Responder-Analyse der Zulassungsstudien aus Phase II und III zeigte bei Patientinnen, die begleitend transdermales sowie orales nicht-CEE-Estrogen erhielten, für alle drei wichtigen klinischen Endpunkte eine signifikante Verbesserung gegenüber Placebo. Dagegen konnte in der Untergruppe der Patientinnen, die orale CEE erhielten, keine signifikante Verbesserung der sexuellen Aktivität gegenüber Placebo nachgewiesen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Das von Intrinsa freigesetzte Testosteron gelangt über einen passiven Diffusionsprozess, der primär durch die Permeation durch das Stratum corneum kontrolliert wird, durch die intakte Haut. Intrinsa ist so konzipiert, dass es systemisch 300 Mikrogramm pro Tag freisetzt. Nach Applikation des Pflasters auf die Haut des Abdomens werden innerhalb von 24 - 36 Stunden maximale Testosteron-Serumkonzentrationen erreicht, wobei die interindividuelle Variabilität beträchtlich ist. Bei zweimal wöchentlicher Applikation erreichen die Testosteron-Serumkonzentrationen mit Applikation des zweiten Pflasters einen Steady-state. Intrinsa hatte keinen Einfluss auf die Serumkonzentrationen des Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG), von Estrogenen oder von Hormonen der Nebennierenrinde.

Serumkonzentrationen von Testosteron und SHBG bei Patientinnen, die Intrinsa im Rahmen der klinischen Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit erhielten.						
Hormon	Ausgangswert		Woche 24		Woche 52	
	N	Mittelwert (SEM)	N	Mittelwert (SEM)	N	Mittelwert (SEM)
Freies Testosteron (pg/ml)	544	0,92 (0,03)	412	4,36 (0,16)	287	4,44 (0,31)
Gesamt-Testosteron (ng/dl)	547	17,6 (0,4)	413	79,7 (2,7)	288	74,8 (3,6)
DHT (ng/dl)	271	7,65 (0,34)	143	20,98 (0,98)	169	21,04 (0,97)
SHBG (nmol/l)	547	91,7 (2,5)	415	93,9 (2,8)	290	90,0 (3,6)
DHT = Dihydrotestosteron, SHBG = Sexualhormon-bindendes Globulin SEM = Standardfehler des Mittelwerts						

Verteilung:

Zirkulierendes Testosteron wird bei Frauen im Serum hauptsächlich an SHBG (65 - 80%) und Albumin gebunden (20 - 30%). Nur etwa 0,5 - 2% verbleiben als freie Fraktion. Die Bindungsaffinität zum SHBG im Serum ist relativ hoch, und der an SHBG gebundene Anteil gilt als nicht zur bio-

logischen Aktivität beitragend. Die Bindung an Albumin erfolgt mit relativ geringer Affinität und ist reversibel. Die an Albumin gebundene Fraktion und die nicht gebundene Fraktion werden zusammenfassend als 'bioverfügbares' Testosteron bezeichnet. Die im Serum vorhandene Menge an SHBG und Albumin und die Gesamttestosteron-Konzentration bestimmen die Verteilung von freiem und bioverfügbarem Testosteron. Die SHBG-Serumkonzentration wird der begleitenden Estrogen-Therapie beeinflusst.

Metabolismus:

Testosteron wird hauptsächlich in der Leber abgebaut, und zwar in unterschiedliche 17-Ketosteroide. Der weitere Metabolismus führt zu inaktiven Glukuroniden und anderen Konjugaten. Die aktiven Metabolite von Testosteron sind Estradiol und Dihydrotestosteron (DHT). DHT besitzt eine höhere Affinität für SHBG als Testosteron. Unter einer Intrinsa-Therapie stiegen die DHT-Konzentrationen parallel zu den Testosteron-Konzentrationen an. Bei Patientinnen, die Intrinsa über bis zu 52 Wochen erhielten, zeigten sich keine signifikanten Änderungen der Estradiol- und Estron-Serumspiegel gegenüber den Ausgangswerten.

Nach Entfernen eines Intrinsa-Pflasters kehren die Testosteron-Serumkonzentrationen aufgrund der kurzen terminalen exponentiellen Halbwertszeit (etwa 2 Stunden) innerhalb von 12 Stunden fast auf die Ausgangswerte zurück. Über einen Behandlungszeitraum von 52 Wochen ergaben sich keine Hinweise auf eine Kumulation von Testosteron.

Elimination:

Testosteron wird vorwiegend in Form von Glukuron- und Schwefelsäurekonjugaten von Testosteron und seinen Metaboliten im Urin ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologische Studien zu Testosteron zeigten nur Wirkungen, die auf Basis des Hormonprofils erklärbar sind.

Testosteron erwies sich als nicht genotoxisch. Nicht-klinische Studien, die einen möglichen Zusammenhang zwischen einer Testosteron-Therapie und Krebs untersuchten, weisen darauf hin, dass hohe Dosen bei Labortieren ein Tumorwachstum in Geschlechtsorganen, Brustdrüsen und Leber fördern können. Es ist nicht bekannt, inwieweit diese Daten für die Anwendung von Intrinsa bei Patientinnen relevant sind.

Testosteron hatte nach subkutaner Dosierung von 0,5 oder 1 mg/Tag (als Propionatester) während der Organogenese an trächtige Ratten einen maskulinisierenden Effekt auf weibliche Rattenföten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Trägerfolie:

Durchsichtiger Polyethylen-Deckfilm, bedruckt mit einer firmenspezifischen Tinte, bestehend aus Gelborange S (E110), Litholrubin BK (E180) und Cialtan-Kupfer.

Selbstklebende Wirkstoffmatrix:

Sorbitanoleat,

Acryl-Copolymer-Kleber aus 2-Ethylhexylacrylat - 1-Vinyl-2-Pyrrolidon-Copolymer.

Schutzfolie:

Silikonisierter Polyesterfilm.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jedes Pflaster ist in einem versiegelten laminierten Beutel verpackt. Das Material des Beutels besteht aus Papier/Polyethylen/Aluminiumfolie/Ethylen-Methacrylsäure-Copolymer (äußere bis innere Schicht) in lebensmittelechter Qualität. Das Ethylen-Methacrylsäure-Copolymer (Surlyn®) ist die Hitzeversiegelungs-Schicht, die es ermöglicht, dass die beiden laminierten Beutel-Teile durch Hitzeversiegelung zum Beutel zusammengefügt werden.

Umkartons mit 2, 8 und 24 Pflastern.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Procter & Gamble Pharmaceuticals UK Ltd.

Rusham Park Technical Centre

Whitehall Lane

Egham

Surrey

TW20 9NW

Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION