

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Femoston® mono 2 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 2 mg mikronisiertes β -Estradiol (entsprechend 2,06 mg Estradiol-Hemihydrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 118,2 mg Lactose-Monohydrat je Filmtablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Runde, bikonvexe, ziegelrote Filmtabletten mit der Prägung „379“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei Estrogenmangelsymptomen nach der Menopause bei Frauen, deren letzte Monatsblutung mindestens 6 Monate zurückliegt.

Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Sowohl für den Beginn als auch für die Fortführung der Behandlung postmenopausaler Symptome ist die niedrigste wirksame Dosis für die kürzest mögliche Therapiedauer anzuwenden (siehe auch Abschnitt 4.4). Die Behandlung kann an jedem beliebigen Tag begonnen werden.

Bei nicht hysterektomierten Patientinnen muss die Behandlung mit Femoston mono 2 mg für mindestens 12–14 Tage pro Monat/28-Tage-Zyklus mit einem Gestagen kombiniert werden.

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

Für den Fall, dass eine Dosis vergessen wurde, sollte die Filmtablette sobald wie möglich eingenommen werden. Wenn jedoch mehr als 12 Stunden verstrichen sind, wird empfohlen, mit der nächsten Dosis fortzufahren, ohne die vergessene Tablette einzunehmen. Die Wahrscheinlichkeit einer Durchbruchblutung oder Schmierblutung kann erhöht sein. Femoston mono 2 mg kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Kinder und Jugendliche:

Es gibt keine relevante Indikation für die Anwendung von Femoston mono 2 mg bei Kindern und Jugendlichen.

4.3 Gegenanzeigen

- bekannte Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einen der im Abschnitt 6.1. genannten sonstigen Bestandteile
- 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
- Porphyrie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

Medizinische Untersuchung/Kontrolluntersuchungen

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

Die Patientinnen sollten 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. Es sollte in Betracht gezogen werden, dass

diese Situationen während einer Therapie mit Femoston mono 2 mg erneut auftreten oder sich verschlechtern können, im Besonderen:

- 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 erythematodes (SLE)
- Endometriumhyperplasie in der Vorgeschichte (siehe unten)
- Epilepsie
- Asthma
- Otosklerose

Gründe für einen sofortigen Therapieabbruch

Die Therapie ist bei Auftreten 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 kontinuierlich kombinierte Estrogen-Gestagen-Behandlung von Frauen mit intaktem Uterus kompensiert das zusätzliche Risiko, das von der Estrogen-Monotherapie ausgeht.

Für Dosierungen von mehr als 2 mg oralem Estradiol ist nicht untersucht worden, ob die endometriale Sicherheit durch Zugabe eines Gestagens gewährleistet ist.

Ungehinderte Estrogenstimulation kann zu einer prä-malignen oder malignen Transformation residueller Endometrioseherde führen. Daher sollte in Betracht gezogen werden, in den Fällen ein Gestagen zusätzlich zur Estrogensubstitutionstherapie zu geben, in denen auf Grund einer Endometriose eine Hysterektomie vorgenommen wurde und bei denen eine residuale Endometriose vorliegt.

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

Es gibt Belege für ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen, die eine kombinierte HRT mit Estrogen und Gestagen oder eine HRT nur mit Estrogen erhalten; dieses Risiko ist von der Dauer der HRT abhängig.

Kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie

Im Rahmen der randomisierten placebo-kontrollierten Studie (Women's Health Initiative Study (WHI)) und einer Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien wurde gleichermaßen ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen festgestellt, die eine Kombination aus Estrogen und Gestagen als HRT einnehmen; dieses Risiko tritt nach ca. 3 (1–4) Jahren in Erscheinung (siehe Abschnitt 4.8).

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

Die Ergebnisse einer großen Metaanalyse haben gezeigt, dass nach Behandlungsende das erhöhte Risiko im Laufe der Zeit abnimmt und die Zeit bis zur Rückkehr auf das altersentsprechende Grundrisiko von der Dauer der vorherigen Anwendung der HRT abhängig ist. Wenn die HRT mehr als 5 Jahre lang angewendet wurde, kann das Risiko über einen Zeitraum von 10 Jahren oder länger andauern.

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.

Ovarialkarzinomrisiko

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

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

Venöse Thromboembolie

Eine HRT ist mit einem 1,3- bis 3-fach erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) verbunden, v. a. für tiefe Venenthrombosen oder Lungenembolien. Im ersten Jahr einer HRT ist das Auftreten einer

VTE wahrscheinlicher als später (siehe Abschnitt 4.8).

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

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

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

Bei Frauen ohne VTE in der Vorgeschichte, aber mit Verwandten ersten Grades, die bereits in jungen Jahren an VTE erkrankten, kann ein Thrombophilie-Screening in Erwägung gezogen werden. Vorher sollte die Patientin eingehend über die begrenzte Aussagekraft dieses Verfahrens beraten werden. (Es wird nur ein Teil der Defekte identifiziert, die zu einer Thrombophilie führen.) Wird ein thrombophiler Defekt festgestellt und sind außerdem Thrombosen bei Verwandten bekannt oder ist der festgestellte Defekt schwerwiegend (z. B. Antithrombin-, Protein-S- und/oder Protein-C-Mangel oder eine Kombination von Defekten), so ist eine HRT kontraindiziert.

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

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

Koronare Herzkrankheit

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

Kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie

Das relative Risiko einer koronaren Herzkrankheit ist unter einer kombinierten HRT mit Estrogen und Gestagen geringfügig erhöht. Da das Ausgangsrisiko für eine koronare Herzkrankheit in hohem Maß altersabhängig ist, ist die Zahl der zusätzlich auftretenden Fälle, die auf die HRT aus

Estrogen und Gestagen zurückgehen, bei gesunden Frauen kurz nach der Menopause 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).

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 Estrogentherapie unter derartigen Umständen von seltenen Fällen eines starken Triglyceridanstiegs im Plasma mit der Folge einer Pankreatitis berichtet wurde.

Exogene Estrogene können Symptome eines hereditären oder erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Estrogene erhöhen die Konzentration des thyroxinbindenden Globulin (TBG), wodurch es zu einem Anstieg des gesamten zirkulierenden Schilddrüsenhormons kommt, was anhand des proteingebundenen Jods (PBI), des T4-Spiegels (Säulen- oder Radioimmunoassay) oder T3-Spiegels (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 geschlechtshormonbindende Globulin (sex-hormone-binding globulin/SHBG), was zu einem Ansteigen der zirkulierenden Kortikosteroide bzw. Sexualhormone führt. Freie oder biologisch aktive Hormonkonzentrationen bleiben unverändert. Andere Plasmaproteine können erhöht sein (Angiotensinogen/Reninsubstrat, 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 kontinuierlich kombinierten HRT oder einer Estrogen-Monotherapie älter als 65 Jahre waren.

Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

ALT Erhöhungen

In klinischen Studien mit dem Kombinationsregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir gegen das Hepatitis-C-Virus (HCV) trat eine Erhöhung der ALT um mehr als das 5fache der oberen Norm (ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die Ethinylestradiol-haltige Arzneimittel, wie z. B. KOK, anwandten. Zudem wurden bei Behandlung mit Glecaprevir/Pibrentasvir Erhöhungen der ALT bei Anwenderinnen von Ethinylestradiol-haltigen Arzneimitteln beobachtet. Bei Frauen, die Arzneimittel mit anderen Estrogenen als Ethinylestradiol anwandten, wie etwa Estradiol, war die Rate erhöhter ALT-Werte ähnlich wie bei jenen, die keinerlei Estrogene erhielten; aufgrund der begrenzten Anzahl an Frauen, die diese anderen Estrogene anwandten, ist dennoch Vorsicht bei der gleichzeitigen Gabe mit dem Kombinationsregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir und auch mit dem Regime Glecaprevir/Pibrentasvir geboten. Siehe Abschnitt 4.5.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

Die Wirksamkeit von Estrogenen könnte beeinträchtigt werden:

Der Metabolismus von Estrogenen kann durch die gleichzeitige Anwendung von Substanzen verstärkt werden, die Arzneistoff-metabolisierende Enzyme (insbesondere die Cytochrom-P450-Enzyme 2B6, 3A4, 3A5, 3A7) induzieren. Zu diesen Substanzen gehören u. a. Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin) und Antinfektiva (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz).

Obwohl Ritonavir und Nelfinavir eigentlich als starke Enzym-Inhibitoren der CYP450-Enzyme 3A4, 3A5, 3A7 bekannt sind, haben sie zusammen mit Steroidhormonen verabreicht enzymstimulierende Eigenschaften. Pflanzliche Zubereitungen, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können den Metabolismus von Estrogenen via CYP450 3A4 anregen.

Klinisch kann ein gesteigerter Metabolismus von Estrogenen zu einer verminderten Wirkung dieser Hormone und zu Veränderungen des uterinen Blutungsmusters führen.

Estrogene können Auswirkungen auf den Metabolismus anderer Arzneimittel haben:

Estrogene an sich können die CYP450 Arzneistoff-metabolisierenden Enzyme durch kompetitive Hemmung blockieren. Dies muss insbesondere für Substrate mit einem engen therapeutischen Fenster berücksichtigt werden wie beispielsweise:

- Tacrolimus und Cyclosporin A (CYP450 3A4, 3A3)
- Fentanyl (CYP450 3A4)
- Theophyllin (CYP450 1A2)

Klinisch kann dies zu erhöhten Plasmaspiegeln der betroffenen Substanzen bis hin zu toxischen Konzentrationen führen. Daher ist eine sorgfältige Überwachung des Plasmaspiegels für einen längeren Zeitraum erforderlich und ggf. eine Dosisreduktion von

Tacrolimus, Fentanyl, Cyclosporin A und Theophyllin vorzunehmen.

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

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

In klinischen Studien mit dem Kombinationsregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir gegen HCV trat eine Erhöhung der ALT um mehr als das 5fache der oberen Norm (ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die Ethinylestradiol-haltige Arzneimittel, wie z. B. KOK, anwandten. Bei Frauen, die Arzneimittel mit anderen Estrogenen als Ethinylestradiol anwandten, wie etwa Estradiol, war die Rate erhöhter ALT-Werte ähnlich wie bei jenen, die keinerlei Estrogene erhielten; aufgrund der begrenzten Anzahl an Frauen, die diese anderen Estrogene anwandten, ist dennoch Vorsicht bei der gleichzeitigen Gabe mit dem Kombinationsregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir und auch mit dem Regime mit Glecaprevir/Pibrentasvir (siehe Abschnitt 4.4) geboten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von Estradiol ist während der Schwangerschaft nicht indiziert. Sollte unter der Behandlung mit Estradiol-haltigen Präparaten eine Schwangerschaft eintreten, so ist die Therapie sofort abzubrechen.

Die Ergebnisse der meisten zurzeit vorliegenden epidemiologischen Studien, die hinsichtlich einer unbeabsichtigten Estrogenexposition des Fetus relevant sind, zeigen keine teratogenen oder fetotoxischen Wirkungen.

Stillzeit

Femoston mono 2 mg ist während der Stillzeit nicht indiziert.

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

Femoston mono 2 mg hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen die im Zusammenhang mit einer Hormonersatztherapie stehen, sind im Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ aufgeführt.

Die Tabelle 1 auf Seite 4 listet alle unerwünschten Wirkungen, sortiert nach MedDRA Systemorganklasse (MedDRA

SOCs) auf, die während einer Hormonersatztherapie (HRT) von Patientinnen berichtet wurden.

Weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die im Zusammenhang mit einer Estradiolbehandlung berichtet wurden (unbekannte Häufigkeit):

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)
Brustkrebs^a; estrogenabhängige gutartige Neubildungen sowie bösartige Tumore, wie z. B. Endometriumkarzinom^b, Ovarialkarzinom^c, Vergrößerung von Leiomyomen

Erkrankungen des Nervensystems
Wahrscheinliche Demenz bei Frauen älter als 65 Jahre (siehe Abschnitt 4.4), Chorea, Verschlechterung einer Epilepsie

Gefäßerkrankungen
Schlaganfall^f, arterielle Thromboembolien, z. B. Angina pectoris und Herzinfarkt^g (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4), venöse thromboembolische Ereignisse^d, z. B. Thrombosen der tiefen Bein- bzw. Beckenvenen sowie Lungenembolien (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Pankreatitis (bei Frauen mit vorbestehender Hypertriglyceridämie), gastroösophageale Refluxkrankheit

Leber- und Gallenerkrankungen
Störungen der Leberfunktion, manchmal verbunden mit Gelbsucht

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes
Angioödem, Erythema multiforme, vaskuläre Purpura, Chloasma

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Harninkontinenz

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
fibrozystische Brustveränderungen

^a Brustkrebsrisiko

- Bei Frauen, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie über mehr als 5 Jahre durchgeführt hatten, war das Risiko für eine Brustkrebsdiagnose bis zu 2-fach erhöht.
- Bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie ist das erhöhte Risiko geringer als bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten.
- Die Höhe des Risikos ist abhängig von der Anwendungsdauer (siehe Abschnitt 4.4).
- Es werden Abschätzungen des absoluten Risikos basierend auf den Ergebnissen der größten randomisierten, placebokontrollierten Studie (WHI-Studie) und der bislang größten Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien (MWS) dargestellt.

Siehe Tabelle 2 und 3 auf Seite 4 und Tabelle 4 auf Seite 5

^b 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

Tabelle 1

Systemorganklasse	Häufig ≥ 1/100; < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1000; < 1/100	Selten ≥ 1/10.000; < 1/1000
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Vaginale Candidiasis	
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gewichtszu- oder abnahme		
Psychiatrische Erkrankungen		depressive Verstimmung	Ängstlichkeit, verstärkte oder verminderte Libido
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel	Migräne
Augenerkrankungen		Sehstörungen	Kontaktlinsenunverträglichkeit
Herzkrankungen		Palpitationen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen, Übelkeit	Dyspepsie	Blähungen, Erbrechen
Leber- und Gallenerkrankungen		Erkrankungen der Gallenblase	
Erkrankungen der Haut- und des Unterhautgewebes	Ausschlag, Pruritus	Erythema nodosum, Urtikaria	Hirsutismus, Akne
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Muskelkrämpfe
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Metrorrhagien, uterine/vaginale Haemorrhagie einschließlich Schmierblutungen	Schmerzen in den Brüsten, Empfindlichkeit der Brüste	Dysmenorrhoe, vaginaler Ausfluss, dem prämenstruellen Syndrom vergleichbare Beschwerden, Vergrößerung der Brüste
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ödeme	Müdigkeit

Tabelle 2

**Bislang größte Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien
Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger Anwendung bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)**

Alter zu Beginn der HRT (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Nichtanwenderinnen einer HRT über einen Zeitraum von 5 Jahren (50–54 Jahre)*	Relatives Risiko	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 5 Jahren
Estrogen-Monotherapie			
50	13,3	1,2	2,7
Estrogen-Gestagen-Kombinationstherapie			
50	13,3	1,6	8,0

* Bezogen auf Baseline-Inzidenzraten in England im Jahr 2015 bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

Hinweis: Da sich die Hintergrundinzidenz von Brustkrebs von EU-Land zu EU-Land unterscheidet, ändert sich auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.

Tabelle 3

Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 10-jähriger Anwendung bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

Alter zu Beginn der HRT (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Nichtanwenderinnen einer HRT über einen Zeitraum von 10 Jahren (50–59 Jahre)*	Relatives Risiko	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 10 Jahren
Estrogen-Monotherapie			
50	26,6	1,3	7,1
Estrogen-Gestagen-Kombinationstherapie			
50	26,6	1,8	20,8

* Bezogen auf die Ausgangs-Inzidenzraten in England im Jahr 2015 bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

Hinweis: Da die Hintergrundinzidenz von Brustkrebs je nach EU-Land variiert, ändert sich auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.

Endometriumkarzinoms erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

In Abhängigkeit von der Dauer der Estrogen-Monotherapie und der Estrogendosis lag das erhöhte Risiko eines Endometriumkarzinoms in epidemiologi-

schen 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 (0,8–1,2)).

° Ovarialkarzinomrisiko

Die Anwendung von Estrogen-Monoarzneimitteln oder kombinierten Estrogen-Gestagen-Arzneimitteln zur HRT ist mit einem geringfügig erhöhten Risiko verbunden, dass ein Ovarialkarzinom diagnostiziert wird (siehe Abschnitt 4.4).

Aus einer Meta-Analyse von 52 epidemiologischen Studien geht ein erhöhtes Ovarialkarzinomrisiko für Frauen hervor, die zurzeit HRT anwenden, im Vergleich zu Frauen, die HRT nie angewendet haben (RR 1,43, 95% CI 1,31–1,56). Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die eine HRT 5 Jahre lang anwenden, tritt ein zusätzlicher Fall pro 2000 Anwenderinnen auf. Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die keine HRT anwenden, werden über einen 5-Jahres-Zeitraum etwa 2 Fälle von Ovarialkarzinom pro 2000 Frauen diagnostiziert.

° Venöse Thromboembolien

Das Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie (VTE), z. B. einer Thrombose der tiefen Bein- bzw. Beckenvenen oder einer Lungenembolie, ist bei einer HRT um das 1,3- bis 3-fache erhöht. Das Auftreten eines solchen Ereignisses ist während des ersten Behandlungsjahres wahrscheinlicher als in den Folgejahren der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4). Die diesbezüglichen Ergebnisse der WHI-Studien sind in Tabelle 5 auf Seite 5 dargestellt.

° 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).

f 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 6

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

Übelkeit, Erbrechen, Schläfrigkeit, Schwindel und Abbruchblutungen können bei einigen Frauen auftreten. Es gibt kein spezielles Antidot und die Behandlung sollte sich an den Symptomen orientieren. Dies gilt auch für den Fall der Überdosierung bei Kindern.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Natürliche und halbsynthetische Estrogene, rein.
ATC-Code: G03CA03

Estradiol

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

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

Angaben zu den klinischen Studien

- Linderung der durch den Estrogenmangel verursachten Symptome
Eine Linderung der Wechseljahresbeschwerden wurde in den ersten Wochen der Behandlung erreicht.
Die Anwendung von 17β-Estradiol über einen Zeitraum von 4 Wochen zeigte eine signifikante Abnahme der Hitzewallungen.
- 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

Tabelle 4

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

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

² WHI-Monostudie bei Frauen ohne Uterus, die kein erhöhtes Brustkrebsrisiko zeigte.

Tabelle 5

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

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Relatives Risiko (95 % KI)	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT- Anwenderinnen nach 5 Jahren
Orale Estrogen-Monotherapie ³			
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)

³ Studie bei Frauen ohne Uterus

Tabelle 6

Zusammengefasste Zahlen aus beiden WHI-Studienarmen – zusätzliches Risiko für ischämischen Schlaganfall⁴ nach 5-jähriger HRT

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placebo-Arm 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)

⁴ Es wurde nicht zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall unterschieden.

die Behandlung fortgesetzt wird. Nach Beendigung der 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- und 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 18 Monaten Behandlung zeigte sich in der Placebogruppe ein Verringerung der spinalen trabekulären Knochendichte um jährlich 4,9 % (p < 0,001), während im Vergleich unter Anwendung von mikronisiertem 17β-Estradiol die Knochendichte anstieg (jährlicher Anstieg um 1,8 % in der 1,0 mg mikronisierten 17β-Estradiol Gruppe (p < 0,001 versus Placebo) und um 2,5 % in der 2,0 mg mikronisierten 17β-Estradiolgruppe (p < 0,001 versus Placebo).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Estradiol, estra-1,3,5(10)-triene-3,17β-diol ist identisch zum human ovariellen Estradiol. Nach oraler Verabreichung wird mikronisiertes Estradiol schnell und vollständig absorbiert und weitgehend metabolisiert. Die überwiegend in postmenopausalen Frauen zirkulierenden Estrogene sind die unkonjugierten und konjugierten Hauptmetabolite Estron und Estronsulfat. Diese Metabolite unterstützen entweder direkt oder nach Umbildung zu Estradiol die Estrogenaktivität. Die pharmakokinetischen Daten zum Steady State der 3 Analyten (Estradiol, Estron und Estronsulfat) nach oraler Einnahme mikronisierten Estradiols wurden in Studien mit gesunden postmenopausalen Frauen erzielt.

Absorption

Die Estradiolabsorption ist abhängig von der Partikelgröße: mikronisiertes Estradiol wird schnell und vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt aufgenommen.

Die Tabelle 7 auf Seite 6 zeigt die durchschnittlichen pharmakokinetischen Steady State Parameter von Estradiol (E2), Estron (E1) und Estronsulfat (E1S) nach Gabe von 2 mg mikronisiertem Estradiol. Die Zahlen stellen das arithmetische Mittel dar (Standard-Abweichung).

Tabelle 7

Estradiol 2 mg				
Parameter	E2	E1	Parameter	E1S*
C _{max} (pg/ml)	89 (16)	591 (178)	C _{max} (ng/ml)	25,9 (16,4)
C _{min} (pg/ml)	35,0 (13,4)	208 (102)	C _{min} (ng/ml)	5,7 (5,9)
C _{av} (pg/ml)	62,9 (15,6)	392 (142)	C _{av} (ng/ml)	13,1 (9,4)
AUC ₀₋₂₄ (pg · h/ml)	1486 (374)	9275 (3389)	AUC ₀₋₂₄ (ng · h/ml)	307,3 (224,1)

* E1S: Daten basieren auf der oralen Einnahme von 2 mg Estradiol und 20 mg Dydrogesteron (es sind keine klinisch relevanten Auswirkungen von Dydrogesteron auf die Pharmakokinetik von Estradiol berichtet worden).

Verteilung

Estrogene liegen entweder in gebundener oder ungebundener Form vor. Über 98–99 % der Estradiol Dosis wird an Plasmaproteine gebunden, davon ca. 30–52 % an Albumin und ca. 46–69 % an das geschlechtshormonbindende Globulin (SHBG).

Biotransformation

Nach oraler Einnahme wird Estradiol weitgehend metabolisiert. Die unkonjugierten und konjugierten Hauptmetabolite sind Estron und Estronsulfat. Diese Metabolite können direkt oder indirekt nach Rückumwandlung in Estradiol zur Estrogenwirkung beitragen. Estronsulfat kann den enterohepatischen Kreislauf durchlaufen.

Elimination

Im Harn finden sich überwiegend die Glucoronide des Estrons und Estradiols.

Die Eliminationshalbwertszeit von Estradiol und seinen Metaboliten liegt zwischen 10–16 Stunden.

Estrogene gehen in die Muttermilch über.

Dosis- und Zeitabhängigkeiten

Die durchschnittliche Estradiolkonzentration (AUC₀₋₂₄ und C_{av}) im Steady State nach täglicher Dosierung von 2 mg mikronisiertem Estradiol ist 2mal höher als nach täglicher Gabe von 1 mg mikronisiertem Estradiol.

Aufgrund der vorliegenden Eliminationshalbwertszeit von mikronisiertem Estradiol kann angenommen werden, dass die Estradiolkonzentrationen bei täglicher Gabe den Steady State innerhalb einer Woche erreichen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es liegen keine weiteren für den verschreibenden Arzt relevanten präklinischen Daten vor, die über die bereits in anderen Abschnitten der Fachinformation enthaltenen Informationen hinausgehen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

- Lactose-Monohydrat
- Hypromellose
- Maisstärke
- hochdisperses Siliciumdioxid
- Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug:

- Titandioxid (E171)
- Eisen(III)-oxid (E 172)
- Eisen(II,III)-oxid (E 172)
- Eisen(III)hydroxid-oxid × H₂O (E 172)
- Hypromellose

- Macrogol 400
- Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-Aluminium-Blister

Originalpackungen mit:
28 Filmtabletten
84 (= 3 × 28) Filmtabletten

Unverkäufliches Muster mit:
28 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht mehr benötigtes Arzneimittel darf nicht im Hausmüll oder im Abwasser entsorgt werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatris Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER

26518.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
01.11.1993
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
29.11.2010

10. STAND DER INFORMATION

September 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt