

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Merigest® 2 mg/0,7 mg Filmdoubletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmdoublette enthält:
Estradiolvalerat 2 mg (entsprechend 1,528 mg Estradiol)
Norethisteron 0,7 mg

Dieses Arzneimittel enthält Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmdoublette.

Rosa, bikonvexe Filmdoublette mit dem Aufdruck „OG“ auf einer Seite und „CG“ auf der anderen.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei Estrogenmangelsymptomen 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).

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Merigest¹ ist zur kontinuierlich-kombinierten Hormonersatztherapie bestimmt.

Gemäß den Angaben auf der 28-Tage-Kalenderpackung ist täglich eine Filmdoublette einzunehmen. Merigest ist kontinuierlich anzuwenden ohne eine Pause zwischen den Packungen.

Es wird empfohlen, dass Merigest nicht von Frauen eingenommen werden sollte, deren letzte natürliche Menstruationsblutung nicht mindestens 12 Monate zurückliegt. Irreguläre Blutungen können unter der Tabletten-einnahme während der ersten Therapiemonate auftreten, sind aber gewöhnlich vorübergehend. Bei der Mehrzahl der Patientinnen entwickelt sich eine Amenorrhö. Eine Amenorrhö tritt am wahrscheinlichsten auf bei Frauen, die mehr als 2 Jahre postmenopausal sind, kann aber auch bei einem beträchtlichen Anteil Frauen vor diesem Zeitpunkt erzielt werden. Nach einer Behandlungsdauer von 3–4 Monaten treten bei einigen Frauen fortgesetzt inakzeptable Blutungen auf. In diesen Fällen sollte Merigest abgesetzt werden. Wenn die Blutungen innerhalb von 3 Wochen nachlassen, ist keine weitere Abklärung nötig.

Vor Beginn einer Therapie sollte eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Sowohl für den Beginn als auch für die Fortführung einer Behandlung postmenopausal

saler Symptome ist die niedrigste wirksame Dosis für die kürzest mögliche Therapie-dauer anzuwenden (siehe auch Abschnitt 4.4).

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

Patientinnen, die von einer anderen kontinuierlich-sequenziellen oder zyklischen Hormonsubstitutionstherapie auf Merigest wechseln, sollten den Zyklus beenden und können dann ohne ein tablettenfreies Einnahmeintervall auf Merigest wechseln. Patientinnen, die von einer kontinuierlich-kombinierten Therapie auf Merigest wechseln, können dies jederzeit tun, sofern eine Amenorrhö besteht, oder andernfalls am ersten Tag der Blutung mit der Einnahme von Merigest beginnen.

Merigest sollte normalerweise nur von Frauen angewandt werden, die länger als 12 Monate postmenopausal sind. Beim Wechsel von einer sequenziellen Therapie ist der Menopausenstatus evtl. nicht bekannt, und bei einigen Frauen werden möglicherweise noch endogene Estrogene produziert. Das könnte zu einem nicht vorher-sagbaren Blutungsmuster führen.

Wurde die Einnahme einer Tablette vergessen, sollte sie innerhalb von 12 Stunden nach dem üblichen Zeitpunkt eingenommen werden; andernfalls wird diese Tablette verworfen und die übliche Tablette am nächsten Tag eingenommen.

Durch das Vergessen oder Auslassen einer Tablette erhöht sich die Möglichkeit von Durchbruchblutungen.

Anwendung bei Patientinnen im höheren Lebensalter

Bei älteren Patientinnen soll Merigest nur bei den angeführten Indikationen verwendet werden.

Anwendung bei Kindern

Merigest darf nicht an Kinder verabreicht werden.

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;
- schwere Nierenfunktionsstörungen;
- 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;

- bekannte Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen oder einem der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen 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. Die Frauen sollten darüber aufgeklärt werden, welche Veränderungen der Brüste sie dem Arzt 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 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. Dies gilt auch für den Fall, dass eine der nachfolgend genannten Situationen oder Erkrankungen im Laufe der aktuellen Hormonsubstitutionstherapie mit Merigest 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 Vorgeschiebe (siehe unten);
- Epilepsie;

¹ Im folgenden Text steht „Merigest“ für „Merigest 2 mg/0,7 mg Filmdoubletten“.

- 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-Monopräparaten.

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- bis 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 erythematodes (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 Antikoagulanzen 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 (insbesondere schmerzhaftes

Schwellen 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 viel seltener als Brustkrebs. Die Langzeitanwendung (mindestens 5 bis 10 Jahre) von Estrogen-Monopräparaten zur Hormonsubstitutionstherapie (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).

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 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 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/Renin-Substrat, Alpha-1-Antitrypsin, Coeruloplasmin).

Bei Patienten, die eine Schilddrüsen-Hormonersatzbehandlung benötigen und zusätzlich Estrogene einnehmen, sollte die Schilddrüsenfunktion regelmäßig überprüft werden, um zu gewährleisten, dass die Schilddrüsenhormonspiegel in einem akzeptablen Bereich bleiben.

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.

Estrogene können Symptome eines Angioödems auslösen oder verstärken, insbesondere bei Frauen mit hereditärem Angioödem.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Merigest nicht einnehmen.

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-P-450-Enzyme, induzieren. Zu diesen Substanzen gehören Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) und Antinfektiva (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.

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

Durch eine Estrogentherapie können einige Labortests beeinflusst werden, wie bei-

spielsweise Glucosetoleranz- oder Schilddrüsenfunktionstests.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Daten aus einer begrenzten Anzahl exponierter Schwangerschaften weisen auf unerwünschte Wirkungen von Norethisteron auf den Fetus hin. Bei Dosierungen, die höher als die normalerweise in oralen Kontrazeptiva oder Hormonersatzpräparaten verwendeten sind, wurde eine Maskulinisierung weiblicher Feten beobachtet.

Die meisten zurzeit vorliegenden epidemiologischen Studien, die hinsichtlich einer unbeabsichtigten Exposition des Fetus mit Estrogen-Gestagen-Kombinationen relevant sind, zeigen keine teratogenen oder fetotoxischen Wirkungen.

Stillzeit

Merigest ist in der Stillzeit nicht indiziert.

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

Es wurden keine beeinträchtigenden Wirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder auf die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen festgestellt.

4.8 Nebenwirkungen

Tabelle 1 zeigt zusammengefasst Nebenwirkungen aus früheren klinischen Studien und aus Erfahrungen nach Markteinführung. Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA Systemorganklassen aufgeführt, die Häufigkeit ist nicht bekannt.

Tabelle 1 Nebenwirkungen

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)
Brustkrebs.

Erkrankungen des Immunsystems
Überempfindlichkeit.

Psychiatrische Erkrankungen
Depression, depressive Verstimmung, Reizbarkeit, Libidostörungen.

Erkrankungen des Nervensystems
Benommenheit, Schwindel, Kopfschmerzen.

Herzerkrankungen
Palpitationen.

Gefäßerkrankungen
Embolie, Thrombophlebitis, Bluthochdruck, Migräne, Nasenbluten.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Erbrechen, abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Blähungen, Übelkeit, Aufgeblähtsein.

Leber- und Gallenerkrankungen
Gallestauung.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Urtikaria, Ausschlag, generalisierter Juckreiz, Alopezie, Akne.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Schmerzen in den Gliedmaßen, Muskelkrämpfe.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Endometriumhyperplasie, Uterusleiomyom, unangenehmes Gefühl in der Brust, Brustschmerzen, Brustspannen, Brustvergrößerung.

Während der ersten Behandlungsmonate können Metrorrhagien oder vaginale Hämorrhagien auftreten, die gewöhnlich vorübergehend sind. Vaginaler Ausfluss, Dysmenorrhö.

Untersuchungen

Verminderte Glukosetoleranz, anormaler Leberfunktionstest, Gewichtszunahme.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Ödem, Müdigkeit.

Brustkrebs

- 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 deutlich geringer als bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten.
- Die Höhe des Risikos ist abhängig von der Anwendungsdauer (siehe Abschnitt 4.4).
- Die Ergebnisse der größten randomisierten, placebokontrollierten Studie (WHI-Studie) und der größten epidemiologischen Studie (MWS) sind nachfolgend dargestellt:

Siehe Tabellen 2 und 3 auf Seite 4

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

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 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*			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (–3–10)
Kombinierte orale Estrogen-Gestagen-Einnahme			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

* Studie bei Frauen ohne Uterus

Tabelle 5

Kombinierte WHI-Studien – zusätzliches Risiko für ischämischen Schlaganfall* 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)

* Es wurde nicht zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall unterschieden.

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 relative Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie (VTE), z. B. einer Thrombose der tiefen Bein- bzw. Becken-

venen 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 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);
- cholestatische Gelbsucht;
- Cholelithiasis;
- Diarrhö;
- trockene Augen;
- Veränderungen 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

Es wurden keine gesundheitsschädigenden Wirkungen aufgrund von Überdosierung mitgeteilt. Es gibt keine spezifischen Antidote bei Überdosierung und eine erforderliche weitere Behandlung sollte rein symptomatisch ausgerichtet sein.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Estrogene
ATC-Code: G03FA01

Estradiol

Der Wirkstoff, synthetisches 17β-Estradiol, ist chemisch und biologisch mit dem körpereigenen humanen Estradiol identisch. Es 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 der Ovariectomie vor.

Estradiolvalerat wird bei Estrogenmangelzuständen eingesetzt. Die Behandlung mit Estrogenen bessert vasomotorische Symptome der Menopause. Estrogene gehen in die Plazenta über.

Gestagen

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

Norethisteron ist ein Gestagen, das zuge-
setzt wird, um eine Endometriumhyperplasie und ein erhöhtes Risiko für ein Endometriumkarzinom zu verhindern, die bei alleiniger Estrogen-Anwendung induziert werden können.

Osteoporoseprävention

- Estrogenmangel in der Menopause geht mit einem erhöhten Knochenumsatz und einem Verlust an Knochenmasse einher. Die Wirkung von Estrogenen auf die Knochen-dichte ist dosisabhängig. Der Schutz ist offenbar so lange wirksam, wie 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- oder sonstigen osteoporotischen Frakturen reduziert. Eine HRT könnte auch Frakturen bei Frauen mit geringer Knochen-dichte und/oder nachgewiesener Osteoporose vorbeugen, hierfür liegen jedoch nur begrenzte Erkenntnisse vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Estradiol

Resorption

Estradiolvalerat wird, wie die meisten natürlichen Estrogene, sofort und vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt (GI) resorbiert. Wenn es oral in Dosen von 1–2 mg gegeben wird, werden Plasmaspitzenkonzentrationen von Estradiol im Allgemeinen 3–6 Stunden nach Einnahme beobachtet. Estradiol durchläuft auch den enterohepatischen Kreislauf.

Verteilung

Bei der systemischen Zirkulation wird Estradiol zu annähernd 52 % an Plasmaalbumin und zu 45–46 % an geschlechtshormonbindendes Globulin gebunden. Nur 2 % sind frei und biologisch aktiv.

Metabolismus

Estradiol unterliegt einem extensiven First-Pass-Effekt. Estradiol wird hauptsächlich in der Leber zu Estron metabolisiert und dann zu Estriol, Epi-Estriol und Catechol-Estrogenen, die dann zu Sulfaten und Glukuroniden konjugiert werden. Die Cytochrom-P-450-Isoformen CYP1A2 und CYP3A4 katalysieren die Hydroxylierung von Estradiol, wobei Estriol entsteht. Estriol wird im

Menschen durch UGT1A1 und UGT2B7 glukuronidiert. Die Estradiol-Metaboliten werden über den enterohepatischen Kreislauf verstoffwechselt. Es wurden weitere Metaboliten (wie beispielsweise 2-Methoxy-, 2-Hydroxy-3-Methoxy- und 4-Methoxy-Estradiol) identifiziert.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von Estradiol beträgt annähernd eine Stunde. Die systemischen Konzentrationen von Estradiol fielen 24 Stunden (Zeitspanne 6 bis 48 Stunden) nach Dosisgabe wieder auf den Ausgangswert (beispielsweise auf die Konzentration vor der Behandlung) zurück. Estradiol wird über die Nieren im Urin als Sulfat und Glukuronid-ester ausgeschieden, während ein kleiner Anteil als unverändertes Estradiol ausgeschieden wird.

Norethisteronacetat

Resorption

Norethisteron wird aus dem Gastrointestinaltrakt absorbiert und seine Wirkungen halten mindestens 24 Stunden an. Wenn eine Dosis von 1 mg gegeben wird, treten breite Schwankungen der Norethisteron-Spiegel im Serum zu jedem Zeitpunkt nach der Applikation auf (100–1.700 pg/ml). Norethisteron unterliegt einem First-Pass-Effekt mit einem daraus resultierenden Dosisverlust von 36 %. Nach einer Injektion ist es im Plasma 2 Tage lang nachweisbar und ist nach 5 Tagen noch nicht vollständig im Urin ausgeschieden. Es gibt große interindividuelle Unterschiede in der Bioverfügbarkeit.

Verteilung

Im Plasma wird Norethisteron zu annähernd 35 % an geschlechtshormonbindendes Globulin (sex hormone binding globulin, SHBG) und zu 61 % an Albumin gebunden. Nur 4 % sind frei und biologisch aktiv.

Metabolismus

Die wichtigsten Metaboliten sind mehrere Isomere des 5- α -Dihydronorethisterons und des Tetrahydronorethisterons, die zu Glukuroniden weiter verstoffwechselt werden.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von Norethisteron liegt zwischen 6 und 8 Stunden und es wird primär im Urin als Glukuronid der Metaboliten ausgeschieden. Es gibt große interindividuelle Unterschiede in der Eliminationshalbwertszeit.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die akute Toxizität von Estrogenen ist gering. Wegen ausgeprägter Speziesunterschiede besitzen tierexperimentelle Untersuchungsergebnisse nur einen beschränkten prädiktiven Wert für die Anwendung von Estrogenen beim Menschen.

Bei Versuchstieren zeigte Estradiol oder Estradiolvalerat in relativ geringer oraler Dosierung einen embryolethalen Effekt; es wurden Missbildungen des Urogenitaltrakts und Feminisierung männlicher Feten beobachtet.

Norethisteron verursachte, wie andere Gestagene auch, bei Ratten und Affen eine Virilisation von weiblichen Feten. Nach hohen Dosen von Norethisteron wurden embryonale Effekte beobachtet.

Bei einigen Tierspezies erhöht die längerfristige, kontinuierliche Gabe von natürlichen und synthetischen Estrogenen und Norethisteron die Tumorfrequenz in bestimmten hormonabhängigen Geweben.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Maisstärke,
Povidon (K 25)
Talkum
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Tablettenüberzug

Hypromellose
Macrogol 400
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-oxid rot (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/UPVC-Bliester.
Eine Packung enthält 28, 84 bzw. 98 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

Novartis Pharma GmbH
90327 Nürnberg

Hausadresse:

Roonstraße 25
90427 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0
Telefax: (09 11) 273-12 653

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

8. Zulassungsnummer

39491.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
02. Juni 1997
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
14. August 2007

10. Stand der Information

April 2014

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig



Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt