

## FACHINFORMATION

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Estradiol 2 - 1 A Pharma

2 mg Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 2 mg Estradiol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Aussehen:

Blaue, runde Filmtablette mit einseitiger Bruchkerbe (snap tab).

Die Tablette kann in zwei gleiche Dosen geteilt werden.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

- Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei Estrogenmangelsymptomen nach der Menopause.  
HRT bei Estrogenmangelsymptomen bei Frauen, deren letzte Monatsblutung mindestens 12 Monate zurückliegt.
- 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 Jahre vor.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Sowohl für den Beginn als auch für die Fortführung einer Behandlung postmenopausaler Symptome ist die niedrigste wirksame Dosis für die kürzest mögliche Therapiedauer anzuwenden (siehe auch Abschnitt 4.4).

#### Dosierung

Täglich 1 Filmtablette Estradiol 2 - 1 A Pharma ohne Unterbrechung.

Die Behandlung von hysterektomierten oder postmenopausalen Frauen kann an jedem beliebigen Tag begonnen werden.

Bei nicht hysterektomierten Patientinnen muss die Behandlung mit Estradiol 2 - 1 A Pharma für mindestens 12-14 Tage pro 28-Tage-Zyklus mit einem Gestagen kombiniert werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

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

Wurde die Einnahme einer Tablette vergessen, so sollte diese so schnell wie möglich innerhalb der nächsten 12 Stunden eingenommen werden. Sind mehr als 12 Stunden vergangen, so soll die vergessene Tablette nicht zusätzlich zur nächsten eingenommen werden.

Durch das Auslassen einer Tablette erhöht sich die Möglichkeit von Abbruchblutungen oder Schmierblutungen.

## Art und Dauer der Anwendung

Es wird empfohlen, Estradiol 2 - 1 A Pharma möglichst immer zur gleichen Tageszeit unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen.

Die Dauer der Anwendung bestimmt der Arzt.

## 4.3 Gegenanzeigen

- bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht
- estrogenabhängiger maligner Tumor bzw. ein entsprechender Verdacht (vor allem Endometriumkarzinom)
- nicht abgeklärte Blutung im Genitalbereich
- unbehandelte Endometriumhyperplasie
- frühere oder bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (vor allem tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)
- bekannte thrombophile Erkrankungen (z. B. Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombin-Mangel, siehe Abschnitt 4.4)
- bestehende oder erst kurze Zeit zurückliegende arterielle thromboembolische Erkrankungen (vor allem Angina pectoris, Myokardinfarkt)
- akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die relevanten Leberenzym-Werte nicht normalisiert haben
- Porphyrie
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

## 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. 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 Estradiol 2 - 1 A Pharma auftritt bzw. sich verschlechtert:

- Leiomyom (Uterusmyom) oder Endometriose
- Risikofaktoren für Thromboembolien (siehe unten)
- Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumoren, 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 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 bzw. nach Therapieende anhalten, muss die Ursache ermittelt und u. U. eine Biopsie des Endometriums durchgeführt werden, um eine maligne Erkrankung des Endometriums auszuschließen.

Ungehinderte Estrogenstimulation kann zu einer prämaligen oder malignen Transformation residualer 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.

## 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 Therapie mit Estrogen und Gestagen

Im Rahmen der randomisierten placebokontrollierten 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 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.

## Ovarialkarzinom

Das Ovarialkarzinom ist viel seltener als Brustkrebs. Epidemiologische Erkenntnisse einer großen Metaanalyse lassen auf ein leicht erhöhtes Risiko bei Frauen schließen, die im Rahmen einer HRT Estrogen-Monoarzneimittel oder kombinierte Estrogen-Gestagen-Arzneimittel anwenden, das sich innerhalb von 5 Anwendungsjahren zeigt und nach

Beendigung der Behandlung im Laufe der Zeit abnimmt. Einige weitere Studien, einschließlich der WHI-Studie, deuten darauf hin, dass das entsprechende Risiko unter der Anwendung einer kombinierten HRT vergleichbar oder geringfügig geringer ist (siehe Abschnitt 4.8).

## **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).

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/m<sup>2</sup>), Schwangerschaft/Wochenbett, systemischer Lupus erythematodes (SLE) und Krebs. Es besteht kein Konsens über die 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 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.

Bei Patientinnen unter einer dauerhaften Behandlung mit Antikoagulantien sollte vor der Anwendung einer HRT das Nutzen-Risiko-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 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).

## Sonstige Erkrankungszustände

- Estrogene können eine Flüssigkeitsretention bewirken; daher müssen Patientinnen mit kardialen oder renalen Funktionsstörungen sorgfältig beobachtet werden.
- Frauen mit vorbestehender Hypertriglyzeridämie 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 Globulin (TBG), wodurch es zu einem Anstieg des gesamten zirkulierenden Schilddrüsenhormons kommt, was anhand des proteingebundenen Jods (PBI), des T4-Spiegels (Säulen- oder Radioimmunassay) oder T3-Spiegels (Radioimmunassay) 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.

Die Therapie mit Estradiol 2 - 1 A Pharma ist nicht empfängnisverhütend.

## Anwendung bei Kindern

Estradiol 2 - 1 A Pharma darf bei Kindern nicht angewendet werden.

## Sonstige Bestandteile

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Estradiol 2 - 1 A Pharma nicht einnehmen.

Estradiol 2 - 1 A Pharma enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmlinientablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der Metabolismus der Estrogene kann durch die gleichzeitige Anwendung von Substanzen verstärkt werden, die Arzneimittel-metabolisierende Enzyme, vor allem die Cytochrom-P450-Enzyme, induzieren; zu diesen Wirkstoffen gehören Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) und Antiinfektiva (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz).

Ritonavir und Nelfinavir haben, wenn sie gleichzeitig 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 induzieren.

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

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Estradiol 2 - 1 A Pharma ist in der Schwangerschaft nicht indiziert.

Wenn es während der Behandlung mit Estradiol 2 - 1 A Pharma zur Schwangerschaft kommt, sollte die Behandlung sofort abgebrochen werden.

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

### Stillzeit

Estradiol 2 - 1 A Pharma ist in der Stillzeit nicht indiziert.

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

Estradiol 2 - 1 A Pharma hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## 4.8 Nebenwirkungen

Schwerwiegende Nebenwirkungen, die bei der Anwendung einer Hormonsubstitutionstherapie auftreten, sind in Abschnitt 4.4 aufgeführt.

In der nachfolgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen, die bei der Anwendung von Hormonsubstitutionstherapien aufgetreten sind, nach dem Organklassensystem aufgeführt.

Organklassensystem	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Immunsystems		Hypersensibilität		anaphylaktische Reaktionen	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gewichtszu- oder abnahme			verringerte Kohlenhydrat-Toleranz, Verschlechterung der Porphyrie	
Psychiatrische Erkrankungen	Depression, Nervosität, Affektlabilität	depressive Verstimmung	Angst, Libidozu- oder abnahme		Epilepsie
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Benommenheit	Schwindel, Parästhesie	Migräne	Chorea	Schlaganfall
Augenerkrankungen		Sehstörungen, trockene Augen	Kontaktlinsen-Unverträglichkeit		
Herzerkrankungen		Palpitationen			Herzinsuffizienz
Gefäßerkrankungen		Hypertonie		venöse Thromboembolie (tiefe Bein- oder Beckenvenenthrombosen oder Lungenembolien)	Embolie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Bauchschmerzen, Diarrhö	Völlegefühl	Blähungen, Erbrechen, Appetitsteigerung		
Leber- und Gallenerkrankungen			Veränderung der Leberfunktion und des Gallenflusses	Lebertumoren	Cholelithiasis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag, Pruritus, trockene Haut	Erythema nodosum, Hautverfärbung, Urtikaria	Hirsutismus, Akne	Hautnekrose	Alopezie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Rückenschmerzen, Krämpfe in den Beinen	Gelenkschmerzen	Muskelkrämpfe, Myasthenie		Schmerzen in Extremitäten
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	uterine/vaginale Blutungen incl. Schmierblutungen, Menorrhagie, Uteruskrämpfe, vaginale Infektionen, Endometriumhyperplasie	Brustschmerzen, Brustempfindlichkeit	Dysmenorrhö, vaginaler Ausfluss, prämenstruell-ähnliche Symptome, Brustvergrößerung, Uterusleiomyom, Eileiterzysten, Zervixpolypen, Sekretion der Brustdrüse		unregelmäßige Vaginalblutung

Organklassensystem	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
<b>allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Schmerzen, Asthenie	Ödeme	Müdigkeit	Nasenbluten	Verschlechterung von Asthma
<b>Untersuchungen</b>		erhöhte Transaminasen			anormale Leberfunktionstests
<b>gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen</b>					Brustkrebs

## 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 die Erhöhung des Risikos 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 dargestellt:

Bislang größte Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien

### *Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger Anwendung bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m<sup>2</sup>)*

Alter zu Beginn der HRT (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Nicht-anwenderinnen einer HRT über 5 Jahre (50–54 Jahre)*	Relatives Risiko	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 5 Jahren
<b>HRT nur mit Estrogen</b>			
50	13,3	1,2	2,7
<b>Kombinierte Therapie mit Estrogen und Gestagen</b>			
50	13,3	1,6	8,0

\* bezogen auf Baseline-Inzidenzraten in England im Jahr 2015 bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m<sup>2</sup>)

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

### *Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 10-jähriger Anwendung bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m<sup>2</sup>)*

Alter zu Beginn der HRT (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Nicht-anwenderinnen einer HRT über 10 Jahre (50–59 Jahre)*	Relatives Risiko	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 10 Jahren
<b>HRT nur mit Estrogen</b>			
50	26,6	1,3	7,1
<b>Kombinierte Therapie mit Estrogen und Gestagen</b>			
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/m<sup>2</sup>)

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

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

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz bei 1.000 Frauen im Placeboarm 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)
<b>Estrogen-Monotherapie (CEE)</b>			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)* <sup>2</sup>
<b>Estrogen &amp; Gestagen (CEE + MPA) #</b>			
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.

\*<sup>2</sup> WHI-Studie bei Frauen ohne Uterus, die kein erhöhtes Brustkrebsrisiko zeigte.

## 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 4.3).

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 die 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

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 Metaanalyse von 52 epidemiologischen Studien geht ein erhöhtes Ovarialkarzinomrisiko für Frauen hervor, die zurzeit eine HRT anwenden, im Vergleich zu Frauen, die eine HRT nie angewendet haben (RR 1,43; 95 % KI 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 2.000 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 2.000 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 der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

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

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placeboarm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Relatives Risiko (95 % KI)	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 5 Jahren
<b>Orale Estrogen-Monotherapie *<sup>3</sup></b>			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
<b>Kombinierte orale Estrogen-Gestagen-Therapie</b>			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

\*<sup>3</sup> Studie bei Frauen ohne Uterus



## 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).

### *Kombinierte WHI-Studien – zusätzliches Risiko für ischämischen Schlaganfall\*<sup>4</sup> nach 5-jähriger HRT*

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

\*<sup>4</sup> Es wurde nicht zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall unterschieden.

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).

## 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](http://www.bfarm.de)

anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

### Symptome einer Überdosierung

Übelkeit, Erbrechen, Spannungsgefühl in den Brüsten und vaginale Blutungen können Anzeichen einer Überdosierung sein.

### Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Eine eventuell notwendige Behandlung sollte sich an den Symptomen orientieren.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Natürliche und halbsynthetische Estrogene, rein  
ATC-Code: G03C A03

Der Wirkstoff, synthetisches 17- $\beta$ -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 der Ovariectomie vor.

## Angaben zu den klinischen Studien

- Linderung der durch den Estrogenmangel verursachten Symptome und Beeinflussung der Blutungen
  - Eine Linderung der Wechseljahresbeschwerden wurde in den ersten Wochen der Behandlung erreicht.
- Osteoporoseprävention
  - Estrogenmangel in der Menopause geht mit einem erhöhten Knochenumsatz und einem Verlust an Knochenmasse einher.
  - Die Wirkung von Estrogenen auf die Knochendichte ist dosisabhängig. Der Schutz ist offenbar so lange wirksam, wie die Behandlung fortgesetzt wird. Nach Beendigung der HRT ist der Verlust an Knochenmasse dem unbehandelten Frauen vergleichbar.
  - Aus der WHI-Studie und Metaanalysen weiterer Studien geht hervor, dass die aktuelle Anwendung einer HRT, allein oder in Kombination mit einem Gestagen, bei überwiegend gesunden Frauen das Risiko von Hüft-, Wirbelkörper- oder sonstigen osteoporotischen Frakturen reduziert. Eine HRT könnte auch Frakturen bei Frauen mit geringer Knochendichte und/oder nachgewiesener Osteoporose vorbeugen, hierfür liegen jedoch nur begrenzte Erkenntnisse vor.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Oral verabreichtes Estradiol wird vollständig im Gastrointestinaltrakt resorbiert.

### Verteilung

Nach oraler Gabe von Estradiol wird das Maximum des Estradiolspiegels nach zwei bis vier Stunden erreicht. Unter einer oralen Dosis von 2 mg Estradiol liegt der maximale Estradiolspiegel über 100 pg/ml. Die mittlere Plasmahalbwertszeit beträgt ungefähr 1 Stunde. Estradiol wird teilweise an Plasmaproteine gebunden.

### Biotransformation

Oral verabreichtes Estradiol wird durch den First-Pass-Effekt in der Leber zu über 90 % metabolisiert, überwiegend zu Estron, Estronsulfat und Estriol sowie zu freien und methylierten Katecholestrogenen. Der Abbau erfolgt hauptsächlich in der Leber, außerdem auch in anderen Geweben.

### Elimination

Die Ausscheidung von Estradiol und seinen Metaboliten (Estron und Estriol) erfolgt über den Harn innerhalb von 48 Stunden als Schwefelsäure- und Glukuronsäurekonjugate zusammen mit einem kleinen Anteil an unverändertem Estradiol. Ein Teil wird über den Stuhl eliminiert.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die akute Toxizität von Estrogenen ist gering. Angesichts der deutlichen Unterschiede zwischen Tierarten und zwischen Tier und Mensch besitzen Ergebnisse von präklinischen Studien einen begrenzten prädiktiven Wert für die Anwendung von Estrogenen beim Menschen.

In tierexperimentellen Untersuchungen zeigten Estradiol und Estradiolvalerat bereits bei relativ niedrigen Dosen einen embryolethalen Effekt; es wurden Missbildungen des Urogenitaltraktes und eine Feminisierung von männlichen Feten beobachtet.

Basierend auf konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und kanzerogenem Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen, die über diejenigen hinausgehen, die bereits in anderen Abschnitten dieser Fachinformation genannt sind.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- mikrokristalline Cellulose
- Hypromellose
- Lactose-Monohydrat
- Macrogol 4000

- Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
- Maisstärke
- hochdisperses Siliciumdioxid
- Titandioxid
- Indigocarmin (enthält Natrium)

## 6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

## 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Filmtabletten sind in Aluminium/Polyvinylchlorid-Blisterpackungen verpackt, die in eine Faltschachtel eingeschoben sind.

Originalpackungen mit 30, 60 und 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
82041 Oberhaching  
Telefon: 089/6138825 - 0  
Telefax: 089/6138825 - 65  
E-Mail: medwiss@1apharma.com

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

51411.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

12. Januar 2006

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

5. August 2013

## 10. STAND DER INFORMATION

September 2020

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig