

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Estrofem® 1 mg - Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 1 mg Estradiol (als Estradiol-Hemihydrat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 37,3 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

Estrofem 1 mg: Rote, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Gravur NOVO 282.
Durchmesser: 6 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei Östrogenmangelsymptomen von postmenopausalen Frauen.

Estrofem ist im Besonderen bei Frauen indiziert, die hysterektomiert wurden und daher keine kombinierte Östrogen/Gestagen Behandlung benötigen.

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen in der Behandlung von Frauen über 65 Jahre vor.

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Estrofem ist ein reines Östrogenpräparat zur Hormonsubstitutionstherapie (HRT). Estrofem wird oral eingenommen: täglich eine Tablette ohne Unterbrechung.

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

Ein Wechsel zu einer höheren oder niedrigeren Dosis von Estrofem kann angezeigt sein, wenn nach dreimonatiger Behandlung keine ausreichende Besserung der Symptome erzielt werden kann oder wenn die Verträglichkeit unbefriedigend ist.

Bei Frauen, die keinen Uterus mehr haben, kann die Behandlung mit Estrofem an jedem beliebigen Tag begonnen werden. Bei Frauen mit intaktem Uterus und Amenorrhoe, die von einer sequenziellen HRT umgestellt werden, kann die Behandlung mit Estrofem am 5. Tag der Blutung begonnen werden, jedoch nur in Kombination mit einem Gestagen, das an mindestens 12-14 Tagen eingenommen wird. Wird von einer kontinuierlich kombinierten HRT umgestellt, kann die Behandlung mit Estrofem bei begleitender Gabe eines Gestagens zu jedem beliebigen Tag begonnen werden. Der Gestagen-Typ und die Dosis sollten eine ausreichende Inhibition der östrogeninduzierten Endometriumproliferation gewährleisten (siehe auch Abschnitt 4.4).

Wurde von der Patientin die Einnahme einer Filmtablette vergessen, so sollte diese so schnell wie möglich innerhalb der nächsten 12 Stunden eingenommen werden. Sind mehr als 12 Stunden vergangen, sollte die vergessene Filmtablette weggeworfen werden. Das Vergessen einer Filmtablette erhöht bei Frauen mit intaktem Uterus die Wahrscheinlichkeit von Durchbruch- oder Schmierblutungen.

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

4.3. Gegenanzeigen

- bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht
- bestehender oder früherer östrogenabhängiger maligner Tumor (z. B. Endometriumkarzinom) bzw. ein entsprechender Verdacht
- nicht abgeklärte Blutung im Genitalbereich
- unbehandelte Endometriumhyperplasie
- frühere oder bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (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 Erkrankung (z. B. Angina pectoris, Myokardinfarkt)
- akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die relevanten Leberenzym-Werte nicht normalisiert haben
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- 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.

Da die Erfahrungen in der Behandlung von Frauen mit einer frühzeitigen Menopause (aufgrund einer Funktionsstörung der Eierstöcke oder eines chirurgischen Eingriffs) limitiert ist, sind auch die Erkenntnisse zu den Risiken, die mit einer HRT zur Behandlung einer frühzeitigen Menopause verbunden sind, begrenzt. Aufgrund des niedrigen absoluten Risikos junger Frauen könnte das Nutzen-Risiko-Verhältnis für diese Frauen jedoch günstiger sein als das für ältere Frauen.

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 geeigneter 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. Es sollte beachtet werden, dass diese

Situationen wieder auftreten oder sich verschlechtern können während der Behandlung mit Estrofem, im Speziellen:

- Leiomyom (Uterusmyom) oder Endometriose
- Risikofaktoren für Thromboembolien (siehe unten)
- Risikofaktoren für östrogenabhängige 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 erythematosus (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 abubrechen:

- 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 Östrogen-Monotherapie erhöht. Die Berichte über den Anstieg des Risikos für die Entstehung von Endometriumkrebs bei Anwenderinnen einer Östrogen-Monotherapie schwanken zwischen einer 2-fachen bis zu einer 12-fachen Zunahme, verglichen mit Frauen ohne HRT, abhängig von der Dauer der Anwendung und der Höhe der Östrogendosis (siehe Abschnitt 4.8). Nach Beendigung der Behandlung kann das Risiko für mindestens 10 Jahre erhöht bleiben.

Die zusätzliche Gabe eines Gestagens für die Dauer von mindestens 12 Tagen pro Zyklus bei Frauen mit intaktem Uterus kompensiert das zusätzliche Risiko, das von der Östrogen-Monotherapie ausgeht.

Durchbruch- und Schmierblutungen können während der ersten Monate der Behandlung bei Frauen mit intaktem Uterus 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.

Ungehinderte Östrogenstimulation kann zu einer prämaligen oder malignen Transformation residueller Endometrioseherde führen. Daher sollte in Betracht gezogen werden, in den Fällen ein Gestagen zusätzlich zur Östrogensubstitutionstherapie zu geben, in denen aufgrund 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 Östrogen und Gestagen oder eine HRT nur mit Östrogen erhalten; dieses Risiko ist von der Dauer der HRT abhängig.

Die WHI-Studie (Women's Health Initiative) zeigte kein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei hysterektomierten Frauen unter einer Östrogen-Monotherapie. Beobachtungsstudien haben unter einer Östrogen-Monotherapie meist ein geringfügig erhöhtes Risiko für eine Brustkrebsdiagnose gezeigt, das jedoch niedriger war als das Risiko bei Anwenderinnen von Östrogen-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 Östrogen und Gestagen, erhöht die Dichte mammographischer Aufnahmen, was die radiologische Brustkrebsdiagnostik beeinträchtigen 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 Östrogen-Monoarzneimittel oder kombinierte Östrogen-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, v. a. für tiefe Venenthrombosen oder Lungenembolien. Im ersten Jahr einer Hormonsubstitutionstherapie ist das Auftreten einer VTE wahrscheinlicher als später (siehe Abschnitt 4.8).

Patientinnen mit bekannter Thrombophilie haben ein erhöhtes VTE-Risiko. Eine Hormonsubstitutionstherapie 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 Östrogenen, 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.

Wie bei allen postoperativen Patienten müssen vorbeugende Maßnahmen zur Verhinderung einer VTE nach der Operation getroffen 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- 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 Hormonsubstitutionstherapie 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 (z. B. schmerzhafte Schwellung eines Beins, plötzlicher Schmerz im Brustkorb, Atemnot).

Koronare Herzkrankheit

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

In randomisierten kontrollierten Studien wurden keine Hinweise für ein erhöhtes Risiko einer koronaren Herzkrankheit bei hysterektomierten Frauen, unter einer Östrogen-Monotherapie gefunden.

Ischämischer Schlaganfall

Die Östrogen-Gestagen-Kombinationstherapie und die Östrogen-Monotherapie sind mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten Risiko für ischämischen Schlaganfall 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 Maße altersabhängig ist, nimmt das Gesamtrisiko eines Schlaganfalls für Frauen unter einer HRT mit zunehmendem Alter zu (siehe Abschnitt 4.8).

Sonstige Erkrankungen

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

Frauen mit vorbestehender Hypertriglyceridämie müssen während einer Östrogen- oder Hormonsubstitutionstherapie engmaschig überwacht werden, weil im Zusammenhang mit einer Östrogentherapie unter derartigen Umständen von seltenen Fällen eines starken Triglyceridanstiegs im Plasma mit der Folge einer Pankreatitis berichtet wurde.

Exogen verabreichte Östrogene können Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Östrogene 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 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).

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 Östrogen-Monotherapie älter als 65 Jahre waren.

Anstieg der ALT (Alanin-Aminotransferase)

Während klinischer Studien mit Patienten, deren Hepatitis-C-Virus (HCV) Infektionen mit den Wirkstoffkombinationen Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit und ohne Dasabuvir behandelt

wurden, traten Erhöhungen der ALT um mehr als das 5-Fache des oberen normalen Grenzwerts (Upper Limit of Normal, ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie kombinierte hormonelle Kontrazeptiva (KHK) verwendeten. Des Weiteren wurden, auch bei Patienten, die mit Glecaprevir/Pibrentasvir behandelt wurden, ALT-Erhöhungen bei Frauen beobachtet, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie KHK verwendeten. Bei Frauen, die Arzneimittel verwendeten, die andere Östrogene als Ethinylestradiol enthielten, wie z. B. Estradiol, war die Rate der ALT-Erhöhung ähnlich hoch wie bei Frauen, die keine Östrogene einnahmen; aufgrund der begrenzten Anzahl von Frauen, die diese anderen Östrogene verwenden, ist jedoch Vorsicht geboten bei der gleichzeitigen Verabreichung mit den Wirkstoffkombinationen Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit und ohne Dasabuvir und auch der Kombination Glecaprevir/Pibrentasvir. Siehe Abschnitt 4.5.

Sonstige Bestandteile

Estrofem Filmbtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der Metabolismus der Östrogene kann durch die gleichzeitige Anwendung von Substanzen verstärkt werden, die Arzneimittel-metabolisierende Enzyme, vor allem die Cytochrom P450-Enzyme induzieren: zu diesen Wirkstoffen gehören u. a. Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) und Antiinfektiva (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz). Ritonavir und Nelfinavir haben, wenn sie zeitgleich mit Steroidhormonen angewendet werden, enzyminduzierende Eigenschaften, obwohl sie eigentlich als starke Enzymhemmer bekannt sind. Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können den Metabolismus der Östrogene induzieren.

Klinisch kann ein erhöhter Östrogenmetabolismus zu einer verminderten Wirkung dieses Hormons und zu Veränderungen des uterinen Blutungsmusters führen.

Wirkung einer HRT mit Östrogenen auf andere Arzneimittel

Es wurde gezeigt, dass hormonelle Kontrazeptiva, die Östrogene 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 Interaktionen

Während klinischer Studien mit den HCV-Wirkstoffkombinationen Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit und ohne Dasabuvir, traten ALT-Erhöhungen um mehr als das 5-Fache des oberen normalen Grenzwerts (Upper Limit of Normal, ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie KHK verwendeten. Bei Frauen, die Arzneimittel verwendeten, die andere Östrogene als Ethinylestradiol enthielten, wie z. B. Estradiol, war die Rate der ALT-Erhöhung ähnlich hoch wie bei Frauen, die keine Östrogene einnahmen; aufgrund der begrenzten Anzahl von Frauen, die diese anderen Östrogene verwenden, ist jedoch Vorsicht geboten bei der gleichzeitigen Verabreichung mit den Wirkstoffkombinationen Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit und ohne Dasabuvir und auch der Kombination Glecaprevir/Pibrentasvir (siehe Abschnitt 4.4).

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Estrofem ist in der Schwangerschaft nicht indiziert.

Wenn es während der Behandlung mit Estrofem zur Schwangerschaft kommt, soll die Behandlung sofort abgebrochen werden.

Die meisten zurzeit vorliegenden epidemiologischen Studien, die hinsichtlich einer unbeabsichtigten Östrogenexposition des Fötus relevant sind, zeigen keine teratogenen oder fötotoxischen Wirkungen.

Stillzeit

Estrofem ist in der Stillzeit nicht indiziert.

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

Estrofem hat keinen bekannten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8. Nebenwirkungen

Klinische Erfahrung

In klinischen Studien kam es bei weniger als 10 % der Patientinnen zu Nebenwirkungen. Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren Empfindlichkeit der Brust/Schmerzen in der Brust, Bauchschmerzen, Ödeme und Kopfschmerzen.

Die unten genannten Nebenwirkungen traten in klinischen Studien während einer Behandlung mit Estrofem auf.

Organsystem	sehr häufig ≥ 1/10	häufig ≥ 1/100; < 1/10	gelegentlich ≥ 1/1 000; < 1/100	selten ≥ 1/10 000; < 1/1 000
Psychiatrische Erkrankungen		Depressionen		
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen		
Augenerkrankungen			Sehstörungen	
Gefäßerkrankungen			Venöse Embolien	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Bauchschmerzen oder Übelkeit	Dyspepsie, Erbrechen, Blähungen oder Völlegefühl	
Leber- und Gallenerkrankungen			Cholelithiasis	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Hautausschlag oder Urtikaria	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Krämpfe in den Beinen		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Empfindlichkeit der Brust, Brustvergrößerung oder Brustschmerzen		

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ödeme		
Untersuchungen		Gewichtszunahme		

Erfahrung nach Markteinführung

Zusätzlich zu den oben erwähnten Nebenwirkungen wurden die folgenden spontan gemeldet und stehen in der Fallbeurteilung möglicherweise in Kausalzusammenhang mit der Gabe von Estrofem. Die Melderate dieser spontanen Nebenwirkungen ist sehr niedrig ($< 1/10\,000$, nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)). Die Erfahrungen nach Markteinführung sind durch eine geringe Berichterstattung limitiert, insbesondere im Hinblick auf geringfügige und gut bekannte Nebenwirkungen. Die genannten Häufigkeiten sollten unter Berücksichtigung dieser Tatsache interpretiert werden:

- Erkrankungen des Immunsystems: Generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. anaphylaktische Reaktion/Schock)
- Erkrankungen des Nervensystems: Verschlechterung von Migräne, Schlaganfall, Schwindel, Depressionen
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhoe
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Alopezie
- Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse: unregelmäßige Vaginalblutungen*
- Untersuchungen: erhöhter Blutdruck.

Die folgenden unerwünschten Reaktionen wurden im Zusammenhang mit anderen Östrogen-Behandlungen berichtet:

- Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz
- Venöse Thromboembolie, d. h. tiefe Bein- oder Beckenvenenthrombosen oder Lungenembolien
- Gallenblasenerkrankung
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Chloasma, Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura, Pruritus
- Vaginale Candidiasis
- Östrogen-abhängige gutartige und bösartige Neubildungen, z. B. Endometriumkarzinom (siehe Abschnitt 4.4), Endometriumhyperplasie oder Vergrößerung von Uterusmyomen*
- Schlaflosigkeit
- Epilepsie
- Störungen der Libido (nicht näher spezifiziert)
- Verschlechterung von Asthma
- Wahrscheinliche Demenz (siehe Abschnitt 4.4).

* bei nicht hysterektomierten Frauen

Brustkrebsrisiko

Bei Anwenderinnen einer Östrogen-Monotherapie ist die Erhöhung des Risikos geringer als bei Anwenderinnen von Östrogen-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/m²)

Alter zu Beginn der HRT (Jahre)	Inzidenz pro 1 000 Nichtanwenderinnen einer HRT über 5 Jahre (50-54 Jahre)*	Relatives Risiko	Zusätzliche Fälle pro 1 000 HRT-Anwenderinnen nach 5 Jahren
HRT nur mit Östrogen			
50	13,3	1,2	2,7
Kombinierte Therapie mit Östrogen und Gestagen			
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.

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
HRT nur mit Östrogen			
50	26,6	1,3	7,1
Kombinierte Therapie mit Östrogen und Gestagen			
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.

WHI-Studie 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)
Östrogen-Monotherapie (CEE (konjugierte equine Östrogene))			
50 – 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
Östrogen & Gestagen (CEE+MPA (Medroxyprogesteronacetat))**			
50 – 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	4 (0 – 9)

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

** 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.

Endometriumkarzinomrisiko

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 Östrogen-Monotherapie nicht empfohlen, da diese das Risiko eines Endometriumkarzinoms erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

In Abhängigkeit von der Dauer der Östrogen-Monotherapie und der Östrogendosis 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 Östrogen-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 Östrogen-Monoarzneimitteln oder kombinierten Östrogen-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 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.

Risiko venöser 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 (siehe Abschnitt 4.4). Die diesbezüglichen Ergebnisse der WHI-Studie sind im folgenden Abschnitt dargestellt:

WHI-Studie – 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 über 5 Jahre (95 % KI)
Orale Östrogen-Monotherapie*			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Kombinierte Orale Östrogen-Gestagen-Einnahme			
50 – 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

* Studie bei Frauen ohne Uterus.

Risiko für koronare Herzkrankheit

Bei Anwenderinnen einer kombinierten Östrogen-Gestagen-HRT im Alter über 60 Jahren ist das Risiko für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit leicht erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

Risiko eines ischämischen Schlaganfalls

Die Anwendung einer Östrogen-Monotherapie oder einer kombinierten Östrogen-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-Studie – zusätzliches Risiko für ischämischen Schlaganfall* nach 5-jähriger HRT

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz bei 1 000 Frauen im Placebo-Arm über 5 Jahre	Relatives Risiko (95 % KI)	Zusätzliche Fälle pro 1 000 HRT-Anwenderinnen über 5 Jahre (95 % KI)
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

* Es wurde nicht zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall unterschieden.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9. Überdosierung

Bei Überdosierung können Übelkeit und Erbrechen auftreten. Da kein spezifisches Antidot verfügbar ist, sollte die Behandlung symptomatisch durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

Die Besserung der menopausalen Symptome wird während der ersten Wochen der Behandlung erreicht.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Das in Estrofem enthaltene mikronisierte 17 β -Estradiol von Novo Nordisk wird nach oraler Verabreichung schnell und effizient aus dem Gastrointestinalbereich resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen von ca. 44 pg/ml (Bereich 30-53 pg/ml) werden 4-6 Stunden nach Einnahme von 2 mg erreicht. 17 β -Estradiol hat eine Plasmahalbwertszeit von circa 14-16 Stunden. Mehr als 90 % von 17 β -Estradiol werden an Plasmaproteine gebunden.

17 β -Estradiol wird zu Estron oxidiert, welches zu Estronsulfat umgewandelt wird. Beide Umwandlungen finden vorwiegend in der Leber statt. Östrogene werden mit der Galle ausgeschieden und dann im Intestinum reabsorbiert. Während dieses enterohepatischen Kreislaufes findet der Abbau der Östrogene statt. 17 β -Estradiol und seine Metaboliten werden mit dem Urin (90-95 %) als biologisch inaktive Glukuronide und Sulfatkonjugate oder mit den Faeces (5-10 %) vorwiegend unkonjugiert ausgeschieden.

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Die akute Toxizität von Östrogenen 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 Östrogenen 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

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat

Maisstärke

Hydroxypropylcellulose

Talkum

Magnesiumstearat

Filmüberzug:

Hypromellose

Eisen(III)oxid (E 172)

Titandioxid (E 171)

Propylenglykol

Talkum

6.2. Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht im Kühlschrank lagern.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

1 x 28 Filmtabletten oder 3 x 28 Filmtabletten in Kalenderpackungen.

Die Kalenderpackung mit 28 Filmtabletten besteht aus den folgenden 3 Teilen:

- Unterteil aus farbigem, nicht-transparenten Polypropylen
- ringförmigem Tablettenhalter aus transparentem Polystyrol
- Drehscheibe aus farbigem, nicht-transparenten Polystyrol

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novo Nordisk Pharma GmbH
DC Tower
Donau-City-Straße 7
1220 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-22071

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. August 1997
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06. Juli 2007

10. STAND DER INFORMATION

09/2024

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig