

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Femoston conti 0,5 mg/2,5 mg Filmdoubletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Doublette enthält Estradiol-Hemihydrat entsprechend 0,5 mg Estradiol und 2,5 mg Dydrogesteron.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat 117,4 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmdoublette

Rund, bikonvex mit der Prägung "379" auf einer Seite (7 mm).

Gelbe Doubletten

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei Estrogenmangelsymptomen bei postmenopausalen Frauen, deren letzte Periode mindestens 12 Monate zurückliegt.

Erfahrungen in der Behandlung von Frauen, die älter als 65 Jahre sind, liegen nur begrenzt vor.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Femoston conti 0,5 mg/2,5 mg ist eine kontinuierlich kombinierte Hormonersatztherapie zum Einnehmen.

Das Estrogen und Gestagen wird jeden Tag ohne Unterbrechung eingenommen.

Die Dosierung ist 1 Doublette pro Tag über einen 28-tägigen Zyklus.

Femoston conti 0,5 mg/2,5 mg sollte kontinuierlich ohne Unterbrechung zwischen den einzelnen Packungen eingenommen werden.

Für den Beginn und die Fortsetzung der Behandlung postmenopausaler Symptome ist die niedrigste wirksame Dosis für die kürzest mögliche Dauer (siehe auch Abschnitt 4.4) anzuwenden.

Eine kontinuierlich kombinierte Hormonersatztherapie kann, abhängig vom Zeitpunkt der Menopause und der Schwere der Symptome, mit Femoston conti 0,5 mg/2,5 mg begonnen werden. Frauen mit natürlich aufgetretener Menopause sollten die Behandlung mit Femoston conti nicht früher als 12 Monate nach ihrer letzten natürlichen Monatsblutung beginnen. Bei operativ verursachter Menopause kann die Behandlung sofort beginnen.

Abhängig vom Erfolg der Behandlung kann die Dosis an den individuellen Bedarf angepasst werden.

Patientinnen, die von einer kontinuierlich sequentiellen oder zyklischen Therapie zu Femoston conti 0,5 mg/2,5 mg wechseln, sollten die Behandlung einen Tag nach Beendigung des vorigen 28-Tage-Zyklus beginnen.

Patientinnen, die von einer anderen kontinuierlich kombinierten Hormonersatztherapie zu Femoston conti 0,5 mg/2,5 mg wechseln, können mit der Behandlung jederzeit beginnen.

Falls eine Dosis vergessen wurde, sollte die vergessene Tablette sobald als möglich eingenommen werden. Wenn jedoch mehr als 12 Stunden vergangen sind, wird empfohlen, die nächste Dosis zum gewohnten Zeitpunkt einzunehmen ohne die vergessene Tabletteneinnahme nachzuholen. Die Möglichkeit von Durchbruch- oder Schmierblutungen kann erhöht sein.

Femoston conti 0,5 mg/2,5 mg kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Kinder und Jugendliche:

Es gibt keine relevante Indikation für die Anwendung von Femoston conti 0,5 mg/2,5 mg bei Kindern und Jugendlichen.

4.3 Gegenanzeigen

- Bestehendes oder vermutetes Mammakarzinom oder Mammakarzinom in der Anamnese
- Bestehende oder vermutete estrogenabhängige maligne Tumore (z.B. Endometriumkarzinom)
- Diagnostisch nicht abgeklärte Genitalblutung
- Unbehandelte Endometriumhyperplasie
- Vorangegangene oder bestehende venöse Thromboembolie (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)
- Bestehende thrombophile Erkrankungen (z.B.: Protein C-, Protein S- oder Antithrombin-Störungen; siehe Abschnitt 4.4)
- Bestehende oder kürzlich aufgetretene arterielle thromboembolische Erkrankungen (z.B. Angina pectoris, Myokardinfarkt)
- Akute Lebererkrankung oder Lebererkrankung in der Anamnese, solange sich die Leberfunktionswerte noch nicht normalisiert haben
- Porphyrrie
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Meningeom oder Meningeom in der Anamnese.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zur Behandlung postmenopausaler Symptome sollte eine HRT nur bei Symptomen begonnen werden, welche die Lebensqualität beeinträchtigen. In jedem Fall ist mindestens einmal jährlich eine sorgfältige Abschätzung von Risiken und Nutzen vorzunehmen, und die HRT soll nur so lange fortgeführt werden, wie der Nutzen die Risiken überwiegt.

Belege über die Risiken im Zusammenhang mit einer HRT in der frühen Menopause sind limitiert. Dennoch, kann das Nutzen/Risiko Verhältnis auf Grund des niedrigeren absoluten Risikos bei jüngeren Frauen besser sein als bei älteren Frauen.

Medizinische Untersuchung/Kontrolluntersuchung

Vor Beginn bzw. Wiederaufnahme einer Hormonsubstitutionstherapie ist eine vollständige Eigen- und Familienanamnese zu erheben. Die körperliche Untersuchung (einschließlich Unterleib und Brust) soll sich an diesen Anamnesen sowie den Gegenanzeigen und Warnhinweisen zur Anwendung orientieren. Während der Behandlung werden regelmäßige Kontrolluntersuchungen empfohlen, die sich in Häufigkeit und Art nach der einzelnen Frau richten. Die Frauen sollen darüber aufgeklärt werden, welche

Veränderungen der Brüste sie dem Arzt mitteilen müssen (siehe „Mammakarzinom“ weiter unten). Die Untersuchungen, einschließlich entsprechender bildgebender Verfahren wie z.B. Mammographie, sind entsprechend der gegenwärtig üblichen Vorsorgepraxis und den klinischen Notwendigkeiten der einzelnen Frau durchzuführen.

Erkrankungen, die eine Überwachung erfordern

Wenn eine der nachfolgenden Erkrankungen vorliegt, früher aufgetreten ist und/oder sich während einer Schwangerschaft oder vorhergehenden Hormontherapie verschlechtert hat, soll die Patientin sorgfältig überwacht werden. Es sollte berücksichtigt werden, dass diese Krankheiten während der Behandlung mit Femoston conti 0,5 mg/2,5 mg wieder auftreten oder sich verschlechtern können, im Besonderen:

- Leiomyom (Gebärmutterfibrom) oder Endometriose
- Risikofaktoren für thromboembolische Erkrankungen (siehe weiter unten)
- Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumore, z.B. Mammakarzinom bei Verwandten ersten Grades)
- Hypertonie
- Lebererkrankungen (z.B. Leberadenome)
- Diabetes mellitus mit oder ohne Gefäßbeteiligung
- Cholelithiasis
- Migräne oder (starke) Kopfschmerzen
- Systemischer Lupus erythematodes
- Endometriumhyperplasie in der Anamnese (siehe unten)
- Epilepsie
- Asthma
- Otosklerose

Meningeom

In Verbindung mit der Anwendung von Femoston wurde über das Auftreten von Meningeomen (einzeln und multiple) berichtet. Die Patientinnen sollten gemäß der klinischen Praxis auf Anzeichen und Symptome von Meningeomen überwacht werden. Wenn bei einer Patientin ein Meningeom diagnostiziert wird, müssen alle Femoston haltigen Behandlungen abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.3). Nach dem Abbruch der Behandlung wurde ein Schrumpfen des Tumors beobachtet.

Gründe für einen sofortigen Abbruch der Therapie:

Die Behandlung ist abzubrechen, wenn eine Gegenanzeige auftritt bzw. wenn folgende Umstände eintreten:

- Ikterus oder Verschlechterung der Leberfunktion
- Signifikanter Blutdruckanstieg
- Erstmaliges Auftreten von migräneartigen Kopfschmerzen
- Schwangerschaft

Endometriumhyperplasie und Endometriumkarzinom:

- Bei Frauen mit intaktem Uterus ist das Risiko einer Endometriumhyperplasie bzw. eines Endometriumkarzinoms erhöht, wenn Estrogene über einen längeren Zeitraum allein verabreicht werden. Das Risiko eines Endometriumkarzinoms ist bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie in Abhängigkeit von der Therapiedauer und der Dosierung 2-12 fach höher verglichen mit Nicht-Anwenderinnen (siehe Abschnitt 4.8). Nach Beendigung der Therapie kann das Risiko über mindestens 10 Jahre erhöht bleiben.
- Die zusätzliche zyklische Gabe eines Gestagens über mindestens 12 Tage pro 28 tägigen Zyklus oder eine kontinuierlich kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie kann bei nicht hysterektomierten Frauen dieses mit der Estrogen-Monotherapie zusammenhängende Risiko verhindern.
- In den ersten Behandlungsmonaten können Durchbruch- oder Schmierblutungen auftreten. Kommt es

im Laufe der Behandlung zu Durchbruch- oder Schmierblutungen oder bleiben diese nach Abbruch der Behandlung bestehen, sollte der Ursache nachgegangen werden. Dies kann auch eine Endometriumbiopsie beinhalten, um maligne Erkrankungen des Endometriums auszuschließen.

Mammakarzinom:

Die gesamten bekannten Daten zeigen ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie oder eine Estrogen-Monotherapie erhalten. Dieses Risiko ist von der Dauer der HRT abhängig.

Kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie

- Die randomisierte Placebo-kontrollierte Untersuchung, die Women's Health Initiative Study (WHI) und eine Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien zeigten gleichermaßen nach 3 (1-4) Jahren Therapiedauer ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen, die eine Estrogen-Gestagen-Kombination als HRT anwenden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Estrogen-Monotherapie

- Die WHI Studie zeigte kein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei hysterektomierten Frauen unter Estrogen-Monotherapie. Anwendungsbeobachtungen berichteten zumeist von einem geringfügig erhöhten Brustkrebsdiagnoserisiko, welches niedriger ist, als bei Anwenderinnen einer Estrogen-Gestagen-Kombination gefunden wurde (siehe Abschnitt 4.8). Ergebnisse einer großen Metaanalyse zeigten, dass das erhöhte Risiko nach Beendigung der Therapie sinkt, dabei hängt die Zeit, die benötigt wird, um zum Ausgangswert zurückzukehren, von der Dauer der vorangegangenen Hormonersatztherapie ab. Wenn die HRT mehr als 5 Jahre lang angewendet wurde, kann das Risiko über einen Zeitraum von 10 Jahren oder länger andauern.

HRT, besonders eine Estrogen-Gestagen-kombinierte Behandlung, erhöht die Dichte mammographischer Aufnahmen, was die radiologische Detektion von Brustkrebs 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 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 Thromboembolien:

- Eine HRT ist mit einem 1,3 bis 3-fachen Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie (VTE), z.B. einer tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie verbunden. Das Auftreten eines solchen thromboembolischen Ereignisses ist im ersten Jahr der HRT wahrscheinlicher als zu einem späteren Zeitpunkt (siehe Abschnitt 4.8).
- Patientinnen mit anamnestisch bekannter Thrombophilie haben ein erhöhtes VTE-Risiko. HRT kann dieses Risiko erhöhen. Eine HRT ist daher bei diesen Patientinnen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
- Allgemein anerkannte Risikofaktoren für eine VTE sind: Anwendung von Estrogenen, höheres Alter, größere Operationen, längere Immobilisation, erhebliche Adipositas ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$), Schwangerschaft/Zeit nach der Geburt, systemischer Lupus erythematodes (SLE) und Krebs. Es

besteht kein Konsens über die mögliche Rolle einer Varikose bei einer VTE.

Wie bei allen post-operativen Patienten müssen prophylaktische Maßnahmen zur Verhinderung thromboembolischer Komplikationen nach einem chirurgischen Eingriff erwogen werden. Wenn nach einer geplanten Operation mit einer längeren Ruhigstellung zu rechnen ist, wird eine vorübergehende Unterbrechung der HRT, soweit möglich, vier bis sechs Wochen vor dem Eingriff empfohlen. Die Behandlung soll erst dann wieder aufgenommen werden, wenn die Patientin wieder vollständig mobil ist.

- Bei Frauen mit keiner VTE in der persönlichen Krankengeschichte, bei denen aber ein Verwandter 1. Grades in der Krankengeschichte eine Thrombose im jugendlichen Alter aufweist, kann ein Screening angeboten werden, wobei eine sorgfältige Beratung über dessen Begrenztheit erfolgen muss (nur ein Teil der thrombophilen Erkrankungen wird während eines Screenings erkannt). Wird eine thrombophile Erkrankung identifiziert, die isoliert von Thrombosen bei Familienmitgliedern oder schwerwiegend ist (wie z.B.; Protein C-, Protein S- oder Antithrombin-Störungen oder eine Kombination dieser Störungen), ist eine HRT kontraindiziert.
- Bei Frauen, die bereits mit Antikoagulanzen behandelt werden, ist eine sorgfältige Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses einer HRT vorzunehmen.
- Wenn Symptome einer VTE nach Behandlungsbeginn auftreten, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen. Patientinnen sollten darauf aufmerksam gemacht werden, sofort eine Ärztin/einen Arzt aufzusuchen, wenn mögliche Symptome eines thromboembolischen Ereignisses auftreten (z.B. schmerzhaftes Anschwellen eines Beines, plötzliche Schmerzen im Brustkorb, Dyspnoe).

Koronare Herzerkrankung (KHK):

Aus randomisierten, kontrollierten klinischen Studien gibt es keine Hinweise auf einen Schutz gegen einen Myokardinfarkt, bei Frauen mit oder ohne vorbestehender KHK, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen- oder Estrogen-Monotherapie erhielten.

Kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie:

Das relative Risiko für eine KHK ist während einer kombinierten Estrogen-Gestagen-Therapie leicht erhöht. Da das grundlegende absolute Risiko einer KHK stark vom Alter abhängt, ist die Zahl zusätzlicher Fälle einer KHK auf Grund einer Estrogen-Gestagen-Therapie bei gesunden Frauen nahe der Menopause sehr gering, steigt aber mit dem Alter an.

Estrogen-Monotherapie:

Randomisiert kontrollierte Daten ergaben kein erhöhtes Risiko für eine KHK bei hysterektomierten Frauen, die eine Estrogen-Monotherapie einnahmen.

Schlaganfall:

Eine kombinierte Estrogen-Gestagen- und eine Estrogen-Monotherapie sind mit einem bis zu 1,5-fachen Schlaganfallrisiko verbunden. Das relative Risiko ändert sich nicht mit dem Alter oder der Zeit seit der Menopause. Dennoch, da das grundlegende Schlaganfallrisiko stark altersabhängig ist, steigt das Gesamtrisiko für Frauen die eine HRT erhalten mit dem Alter an (siehe Abschnitt 4.8).

Hepatitis C

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

Anzahl an Frauen, die diese anderen Estrogene anwandten, ist dennoch Vorsicht bei der gleichzeitigen Gabe mit dem Kombinationsregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir und auch mit dem Regime Glecaprevir/Pibrentasvir geboten. Siehe Abschnitt 4.5.

Sonstige Erkrankungen:

- Da Estrogene eine Flüssigkeitsretention verursachen können, sollen Patientinnen mit Herz- oder Nierenfunktionsstörungen sorgfältig überwacht werden.
- Frauen mit einer vorbestehenden Hypertriglyceridämie sollen während einer Estrogensersatztherapie oder einer HRT engmaschig überwacht werden, da in seltenen Fällen unter einer Estrogentherapie massiv erhöhte Plasmatriglyceridspiegel, die zu Pankreatitis führen, beschrieben wurden.
- Exogene Estrogene können Symptome eines hereditären oder erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.
- Estrogene erhöhen das thyroxinbindende Globulin (TBG). Dies führt zu einer erhöhten Konzentration von im Blut zirkulierendem Gesamtschilddrüsenhormon, was sich anhand des proteingebundenen Iods (PBI), der T4-Spiegel (mittels Säulen- oder Radioimmunoassay) bzw. der T3-Spiegel (mittels Radioimmunoassay) erkennen lässt. Die T3-Resin-Aufnahme ist herabgesetzt, was das erhöhte TBG widerspiegelt. Die Konzentrationen von freiem T4 und freiem T3 bleiben unverändert. Im Serum können andere Trägerproteine erhöht sein, wie das kortikoidbindende Globulin (CBG) oder das sexualhormonbindende Globulin (SHBG). Dies führt zu einer erhöhten Konzentration von zirkulierenden Kortikosteroiden bzw. steroidal Sexualhormonen. Die Konzentrationen von freien oder biologisch aktiven Hormonen bleiben unverändert. Andere Plasmaproteine können erhöht sein (Angiotensinogen/Renin-Substrat, alpha-1-Antitrypsin, Ceruloplasmin).
- Eine HRT führt nicht zu einer Verbesserung der kognitiven Funktion. Es gibt einige Beweise für ein erhöhtes Risiko einer möglichen Demenz bei Frauen, die nach dem 65. Lebensjahr die Behandlung mit einer kontinuierlich kombinierten oder Estrogen-Monotherapie beginnen.
- Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, totalem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Diese Estrogen-Gestagen-Kombinationsbehandlung ist nicht zur Empfängnisverhütung geeignet.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

Die Wirksamkeit von Estrogenen und Gestagenen kann beeinträchtigt sein:

- Der Abbau von Estrogenen und Gestagenen kann durch die gleichzeitige Gabe von Substanzen verstärkt werden, die bekanntlich arzneistoffmetabolisierende Enzyme, speziell Cytochrom-P 450-Enzyme induzieren, wie Antikonvulsiva (z.B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) und Antiinfektiva (z.B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz).
- Ritonavir und Nelfinavir, beide bekanntermaßen starke Inhibitoren, zeigen auch induzierende Eigenschaften, wenn sie gemeinsam mit Steroidhormonen verabreicht werden.
- Pflanzliche Präparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können die Metabolisierung von Estrogenen und Gestagenen induzieren.
- Klinisch kann sich ein beschleunigter Abbau von Estrogenen und Gestagenen in einer herabgesetzten Wirkung und in einem veränderten uterinen Blutungsprofil bemerkbar machen.

Auswirkungen einer Hormonersatztherapie mit Östrogenen auf andere Arzneimittel

Bei Östrogen-enthaltenden hormonellen Kontrazeptiva zeigte sich bei gleichzeitiger Einnahme auf-grund der Induktion einer Lamotrigin-Glucuronidierung eine signifikante Verringerung der Plasmakonzentration von Lamotrigin. Dies kann die Anfallskontrolle verringern. Obwohl eine mögliche Wechselwirkung zwischen einer Hormonersatztherapie und Lamotrigin nicht untersucht wurde, ist anzunehmen, dass eine ähnliche Wechselwirkung besteht und sie bei Frauen, die beide Arzneimittel zusammen einnehmen, zu einer Reduktion der Anfallskontrolle führen kann.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Femoston conti ist während der Schwangerschaft nicht indiziert. Wenn unter der Behandlung mit Femoston conti eine Schwangerschaft eintritt, muss das Präparat sofort abgesetzt werden.

Es gibt keine adäquaten Anwendungsdaten von Estradiol / Dydrogesteron bei schwangeren Frauen. Die Ergebnisse der meisten bislang durchgeführten relevanten epidemiologischen Studien in Bezug auf eine unbeabsichtigte fetale Exposition gegenüber Kombinationen von Estrogenen und Gestagenen liefern keinen Hinweis auf eine teratogene oder fetotoxische Wirkung.

Stillzeit:

Femoston conti ist während der Stillzeit nicht indiziert.

Fertilität:

Femoston conti ist im gebärfähigen Alter nicht indiziert.

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

Femoston conti hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und/oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patientinnen, die mit Estradiol/Dydrogesteron in klinischen Studien behandelt wurden, waren Kopfschmerzen, abdominale Schmerzen, Brustschmerzen/Spannen und Rückenschmerzen.

Folgende Nebenwirkungen wurden in den unten angeführten Häufigkeiten in klinischen Studien (n=4.929) beobachtet.

*Spontane Nebenwirkungsmeldungen, die nicht in klinischen Studien beobachtet wurden, sind der Häufigkeitskategorie „Selten“ zugeordnet:

MedDRA	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
--------	-------------	--------	--------------	--------

Systemorganklassen	≥1/10	≥1/100, <1/10	≥1/1.000, <1/100	≥1/10.000, <1/1.000
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Vaginale Candidiasis	Cystitis-ähnliche Symptome	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			Vergrößerung von Leiomyomen	
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems				Hämolytische Anämie*
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit	
Psychiatrische Erkrankungen		Depression, Nervosität	Veränderungen der Libido	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Migräne, Schwindel		Meningeom*
Augenerkrankungen				Hornhautverkrümmung*, Kontaktlinsenunverträglichkeit*
Herzerkrankungen				Myokardinfarkt
Gefäßerkrankungen			Venöse Thromboembolie*, Hypertonie, periphere Gefäßerkrankung, Varizen	Schlaganfall*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominale Schmerzen	Nausea, Erbrechen, Flatulenz	Dyspepsie	
Leber- und Gallenerkrankungen			Leberfunktionsstörung, manchmal mit Gelbsucht, Asthenie oder Malaise und abdominalen Schmerzen, Gallenblasenerkrankung	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Allergische Hautreaktionen (z.B. Rash, Urtikaria, Pruritus)		Angioödem, haemorrhagische Purpura, Erythema nodosum*, Chloasma oder Melasma, welche nach Absetzen des Arzneimittels persistieren können*
Skelettmuskel-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Rückenschmerzen			Beinkrämpfe*

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustschmerzen / Spannen	Menstruationsstörungen (einschließlich postmenopausale Schmierblutungen, Metrorrhagie, Menorrhagie, Oligo-/ Amenorrhoe, irreguläre Menstruation, Dysmenorrhoe), Unterleibsschmerzen, zervikaler Ausfluss	Vergrößerung der Brust, prämenstruelles Syndrom	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenische Zustände (Asthenie, Müdigkeit, Malaise), peripheres Ödem		
Untersuchungen		Gewichtszunahme	Gewichtsabnahme	

Brustkrebsrisiko:

- Bei Frauen, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie über mehr als 5 Jahre erhielten, wurde über ein bis zu 2-fach erhöhtes Risiko für eine Brustkrebsdiagnose berichtet.
- Jegliches erhöhte Risiko ist bei Frauen, die eine Estrogen-Monotherapie erhalten, substantiell geringer als bei Frauen, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie anwenden.
- Die Höhe des Risikos hängt von der Anwendungsdauer ab (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 werden im Folgenden präsentiert.

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 1000 Nichtanwenderinnen einer HRT über 5 Jahre (50-54 Jahre)*	Risikoquotient	Zusätzliche Fälle pro 1000 HRT Anwenderinnen nach 5 Jahren
		Estrogen-mono-HRT	
50	13,3	1,2	2,7
		Kombinierte Estrogen-Gestagen HRT	
50	13,3	1,6	8,0
* Bezogen auf Baseline-Inzidenzraten in England 2015 bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m ²). Hinweis: Da die zu Grunde liegende Inzidenz für Brustkrebs innerhalb der EU-Staaten variiert, verändert 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 1000 Nichtanwenderinnen einer HRT über eine Periode von 10 Jahren (50-59 Jahre)*	Risikoquotient	Zusätzliche Fälle pro 1000 HRT Anwenderinnen nach 10 Jahren
		Estrogen-mono-HRT	
50	26,6	1,3	7,1
		Kombinierte Estrogen-Gestagen HRT	
50	26,6	1,8	20,8
* Bezogen auf Baseline-Inzidenzraten in England 2015 bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m ²). Hinweis: Da die zu Grunde liegende Inzidenz für Brustkrebs innerhalb der EU-Staaten variiert, verändert sich auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.			

WHI – Studie – Zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger Anwendung

Altersbereich (Jahre)	Inzidenz pro 1000 Frauen im Placeboarm über 5 Jahren	Risikoquotient und 95%CI	Zusätzliche Fälle pro 1000 HRT Anwenderinnen über 5 Jahre (95%CI)
		CEE-Estrogen-Monotherapie	
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 - 0)*
		CEE+MPA Estrogen-Gestagen **	
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

*WHI Studie bei hysterektomierten Frauen, die kein erhöhtes Brustkrebsrisiko zeigten.

**Wird die Analyse auf Frauen beschränkt, die vor der Studie keine HRT erhielten, zeigte sich während der ersten 5 Jahre der Behandlung kein erhöhtes Risiko. Nach 5 Jahren war das Risiko gegenüber Nichtanwenderinnen erhöht.

Endometriumkarzinom-Risiko:

Postmenopausale Frauen mit intaktem Uterus:

Das Risiko für ein Endometriumkarzinom liegt bei etwa 5 von 1000 Frauen mit einem intakten Uterus, die keine HRT anwenden.

Bei Frauen mit intaktem Uterus ist eine Estrogen-Monotherapie nicht indiziert, da sich das Risiko eines Endometriumkarzinoms erhöht (siehe Abschnitt 4.4). Abhängig von der Dauer der Anwendung einer Estrogen-Monotherapie und der Estrogendosis variierte das Risiko für ein Endometriumkarzinom in epidemiologischen Studien zwischen 5 und 55 zusätzlich diagnostizierten Fällen je 1000 Frauen im Alter von 50 – 65 Jahren.

Die Zugabe eines Gestagens zur Estrogen-Monotherapie über zumindest 12 Tage je Zyklus kann dieses erhöhte Risiko verhindern. In der MWS Studie führte die Anwendung einer kombinierten (sequentiell oder kontinuierlich) HRT zu keinem erhöhten Risiko für ein Endometriumkarzinom (Risikoquotient 1,0 (0,8 – 1,2)).

Ovarialkarzinomrisiko:

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

Aus einer Meta-Analyse von 52 epidemiologischen Studien geht ein erhöhtes Ovarialkarzinomrisiko für Frauen hervor, die zurzeit HRT anwenden, im Vergleich zu Frauen, die HRT nie angewendet haben (RR

1,43, 95% CI 1,31-1,56). Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die eine HRT 5 Jahre lang anwenden, tritt ein zusätzlicher Fall pro 2000 Anwenderinnen auf. Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die keine HRT anwenden, werden über einen 5-Jahreszeitraum etwa 2 Fälle von Ovarialkarzinom pro 2000 Frauen diagnostiziert.

Risiko für venöse Thromboembolien:

Die Hormonersatztherapie wird mit einem 1,3 bis 3-fach erhöhten relativen Risiko, eine venöse Thromboembolie zu entwickeln, in Zusammenhang gebracht, z.B. tiefe Bein- oder Beckenvenenthrombose und Lungenembolie. Das Auftreten eines solchen Ereignisses ist im ersten Jahr einer HRT wahrscheinlicher (siehe Abschnitt 4.4). Im Folgenden die Ergebnisse der WHI-Studie:

WHI – Studie – Zusätzliches Risiko einer venösen Thromboembolie nach 5-jähriger Anwendung

Altersbereich (Jahre)	Inzidenz pro 1000 Frauen im Placeboarm über 5 Jahren	Risikoquotient und 95%CI	Zusätzliche Fälle pro 1000 HRT Anwenderinnen
Orale Estrogen-Monotherapie*			
50-59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 - 10)
Orale Estrogen-Gestagen Kombinationstherapie			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

*Studie bei hysterektomierten Frauen

Risiko für koronare Herzkrankheit (KHK):

Das Risiko einer koronaren Herzkrankheit ist bei Patientinnen über 60 Jahren, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen-HRT erhalten, geringfügig erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

Schlaganfallrisiko:

Die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie und einer Estrogen-Gestagen-Therapie wird mit einem bis zu 1,5 fachen erhöhten relativen Risiko, einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden, in Zusammenhang gebracht. Das Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall ist dabei nicht erhöht.

Das relative Risiko ist von Therapiedauer und Alter unabhängig. Da das grundlegende Risiko aber streng altersabhängig ist, steigt das Gesamtschlaganfallrisiko bei Patientinnen, die eine HRT erhalten, mit dem Alter an (siehe Abschnitt 4.4).

WHI – Studie – Zusätzliches Risiko eines ischämischen Schlaganfalls* nach 5-jähriger Anwendung

Altersbereich (Jahre)	Inzidenz pro 1000 Frauen im Placeboarm über 5 Jahren	Risikoquotient und 95%CI	Zusätzliche Fälle pro 1000 HRT Anwenderinnen
50-59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 - 5)

*Es wurde nicht zwischen ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfall unterschieden.

Andere Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit einer Estrogen/Gestagen-Behandlung berichtet wurden:

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen

Estrogenabhängige gutartige Neubildungen sowie bösartige Tumore wie z.B. Endometriumkarzinom, Ovarialkarzinom, Vergrößerung eines Meningeoms

Erkrankungen des Immunsystems:
Systemischer Lupus erythematodes

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:
Hypertriglyceridämie

Erkrankungen des Nervensystems:
Mögliche Demenz, Chorea, Verschlechterung einer Epilepsie

Gefäßerkrankungen:
Arterielle Thromboembolie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:
Pankreatitis (bei Frauen mit bestehender Hypertriglyceridämie)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:
Erythema multiforme

Erkrankungen der Nieren- und Harnwege:
Harninkontinenz

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:
Fibrozystische Brustveränderungen, Zervixerosion

Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen:
Verschlechterung einer Porphyrie

Untersuchungen:
Erhöhung der gesamten Schilddrüsenhormone

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
Trasengasse 5
AT-1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Estradiol und Dydrogesteron sind Substanzen mit niedriger Toxizität. Symptome, wie z.B. Übelkeit, Erbrechen, Brustspannen, Schwindel, abdominale Schmerzen, Benommenheit/Müdigkeit und Abbruchblutungen könnten bei einer Überdosierung auftreten. Eine spezifische, symptomatische Behandlung ist vermutlich nicht erforderlich. Dies gilt auch für die Überdosierung bei Kindern.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Urogenitaltrakt und Sexualhormone, Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen; ATC-Code: G03FA14

Estradiol:

Der Wirkstoff, synthetisches 17β -Estradiol, ist chemisch und biologisch mit dem endogenen humanen Estradiol identisch. Es substituiert die verminderte Estrogen-Produktion bei Frauen in der Menopause und erleichtert Beschwerden in der Menopause.

Dydrogesteron:

Dydrogesteron ist ein oral aktives Gestagen, und besitzt vergleichbare Aktivität wie parenteral verabreichtes Gestagen.

Da Estrogene das Wachstum des Endometriums fördern, erhöht eine alleinige Estrogengabe das Risiko für eine Endometriumhyperplasie bzw. Karzinomentstehung. Die zusätzliche Gabe eines Gestagens kann das estrogeninduzierte Risiko einer Endometriumhyperplasie bei nicht hysterektomierten Frauen weitgehend reduzieren.

Im Rahmen klinischer Prüfungen erhobene Daten:

- Linderung der Estrogenmangelsymptomen und Blutungsmuster
- Eine Linderung der Wechseljahrsbeschwerden konnte in den ersten Wochen der Behandlung erreicht werden.

Mit Femoston conti 0,5 mg/2,5 mg war die Reduktion von mittelgradigen bis schweren Hitzewallungen ab Woche 4 signifikant über Placebo. Die Anzahl mittelgradiger bis schwerer Hitzewallungen verringerte sich bis zum Behandlungsende in Woche 13 weiter.

In zwei klinischen Studien wurde Amenorrhoe (keine Blutung oder Schmierblutung) bei 91% und 88% der Frauen jeweils während der Behandlungsmonate 10-12 beobachtet. Irreguläre Blutungen und/oder Schmierblutungen traten bei 10% und 21% der Frauen während der ersten 3 Behandlungsmonate auf und bei 9% und/oder 12% während der Behandlungsmonate 10-12.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Estradiol (mikronisiert):

Resorption:

Die Resorption von oral verabreichtem Estradiol ist abhängig von der Teilchengröße: Mikronisiertes Estradiol wird rasch und gut über den Gastrointestinaltrakt resorbiert.

Die folgende Tabelle zeigt im Mittel die Steady State Pharmakokinetik-Parameter nach Einmalgabe für Estradiol (E2) und den Metaboliten Estron (E1) und Estronsulfat (E1S) für jede Dosis mikronisiertes Estradiol. Angabe der Daten als Mittelwert (SD).

Estradiol 0,5 mg				
Parameter	E2	E1	Parameter	E1S
$C_{\max}$ (pg/ml)	34,8 (30,4)	182 (110)	$C_{\max}$ (ng/ml)	6,98 (3,32)
$C_{\min}$ (pg/ml)	-	-	-	-
C_{av} (pg/ml)	21,5 (16,0)	-	-	-
$AUC_{0-\tau}$ (pg.h/ml)	516 (383)	2959 (2135)	$AUC_{0-\tau}$ (ng.h/ml)	82,0 (42,6)

Verteilung:

Estrogene liegen entweder ungebunden oder gebunden vor. Ungefähr 98-99% der Estradiol Dosis wird an Plasmaproteine gebunden, davon ca. 30-52% an Eiweiß und ca. 46-69% an das Sexualhormon bindende Globulin (SHBG).

Biotransformation:

Oral verabreichtes Estradiol wird extensiv metabolisiert. Die primären unkonjugierten und konjugierten Metaboliten sind Estron und Estronsulfat. Diese Metabolite tragen direkt oder nach Umwandlung in Estradiol zur Estrogenwirkung bei. Estronsulfat unterliegt einem enterohepatischen Kreislauf.

Elimination:

Im Harn sind die Hauptmetaboliten die Glucuronide des Estron und Estradiol. Die Eliminationshalbwertszeit liegt zwischen 10 – 16 Stunden.

Estrogene werden in die Muttermilch stillender Mütter abgegeben.

Dosis-Zeit-Korrelation:

Nach täglicher oraler Einnahme von Femoston, werden Steady State-Estradiol-Konzentrationen nach etwa 5 Tagen erreicht.

Im Allgemeinen scheinen Steady State-Konzentrationen innerhalb von 8 bis 11 Einnahmetagen erreicht zu sein.

Dydrogesteron:

Resorption:

Dydrogesteron wird nach oraler Einnahme rasch resorbiert mit T_{max} -Werten zwischen 0,5 bis 2,5 Stunden. Die absolute Bioverfügbarkeit von Dydrogesteron (oral 20 mg versus 7,8 mg intravenös) liegt bei 28%.

Die folgende Tabelle zeigt im Mittel die Steady State Pharmakokinetik-Parameter nach Einmalgabe von Dydrogesteron (D) und dessen Metabolit Dihydrodydrogesteron (DHD): Angabe der Daten als Mittelwert (SD).

Dydrogesterone 2,5 mg		
Parameter	D	DHD
C_{max} (ng/ml)	0,759 (0,313)	18,9 (7,22)
C_{min} (ng/ml)	0,0309 (0,0209)	-
C_{av} (ng/ml)	0,117 (0,0455)	-
$AUC_{0-\tau}$ (ng.h/ml)	2,81 (1,09)	90,4 (44,1)

Verteilung:

Nach intravenöser Verabreichung von Dydrogesteron beträgt das Verteilungsvolumen im Steady State ca. 1.400 l. Dydrogesteron und DHD sind zu mehr als 90 % an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation:

Nach oraler Aufnahme wird Dydrogesteron rasch zu DHD metabolisiert. Die Plasmaspiegel des aktiven Hauptmetaboliten 20α -Dihydrodydrogesteron (DHD) erreichen Ihren Gipfel nach etwa 1,5 Stunden nach Einnahme. Nach oraler Verabreichung von Dydrogesteron ist die Plasmakonzentration von DHD höher als die von Dydrogesteron. So liegen für DHD die Werte der AUC 40-fach und die der C_{max} 25-fach über jenen für Dydrogesteron. Die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit beträgt für Dydrogesteron 5 - 7 Stunden, für DHD 14 - 17 Stunden. Das Charakteristikum aller bekannten Metaboliten ist die Bewahrung der 4,6-dien-3-on-Konfiguration der Ausgangssubstanz und das Fehlen einer 17α -Hydroxylierung. Dies erklärt das Fehlen estrogener oder androgener Wirkungen von Dydrogesteron.

Elimination:

Durchschnittlich 63 % von oral verabreichtem markierten Dydrogesteron werden mit dem Urin ausgeschieden. Vollständige Plasma-Clearance beträgt 6,4 l/min. Die Ausscheidung ist nach 72 Stunden abgeschlossen. DHD ist im Urin hauptsächlich als Glucuronid nachweisbar.

Dosis-Zeit-Korrelation:

Die Pharmakokinetik nach Einmalgabe und Mehrfachgabe ist im oralen Dosierungsbereich von 2,5 mg bis 10 mg linear. Im Vergleich der Kinetik nach Einmalgabe und Mehrfachgabe zeigt sich, dass die Kinetik von Dydrogesteron und DHD nach wiederholter Verabreichung unverändert bleibt. Der Steady State wurde nach 3 Behandlungstagen erreicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es liegen keine präklinischen Daten zur Sicherheit vor, die für den verschreibenden Arzt von Relevanz sind und die nicht bereits in anderen Abschnitten dieser Fachinformation beschrieben wurden.

Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental Risk Assessment [ERA]):

Dieses Arzneimittel kann ein Risiko für den Wasserkreislauf darstellen. Arzneimittel, die nicht länger benötigt werden, dürfen nicht über das Abwasser oder den Hausmüll entsorgt werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen oder in der Apotheke zurückzugeben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Maisstärke, hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid, Magnesiumstearat.

Filmüberzug:

Macrogol, Poly(vinylalkohol), Talkum, Titandioxid (E171), Eisenoxid gelb (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kalenderpackungen zu 28, 84 (3x28) oder 280 (10x28) in PVC/Aluminium-Blisterpackungen in einem bedruckten Faltkarton.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dieses Arzneimittel kann ein Risiko für den Wasserkreislauf darstellen. Arzneimittel, die nicht länger benötigt werden, dürfen nicht über das Abwasser oder den Hausmüll entsorgt werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen oder in der Apotheke zurückzugeben.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Theramex Ireland Limited
3rd Floor Spencer Dock Kilmore House Park Lane -
D01 YE64 Dublin 1
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-29404

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 08. Juli 2010
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 05. März 2015

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig

VERFÜGBARE PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH

Kalenderpackungen zu 1 x 28 Stück