

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Wellnara® 1 mg/0,04 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoffe:

Estradiolhemihydrat und Levonorgestrel

Jede Filmtablette enthält:

Estradiolhemihydrat 1,03 mg

(entsprechend 1,0 mg Estradiol)

Levonorgestrel 0,04 mg

Sonstiger Bestandteil: Lactose 47,6 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette, rot

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Hormonsubstitutionstherapie (HRT) zur Behandlung von Estrogenmangelsymptomen bei postmenopausalen Frauen, deren Menopause länger als ein Jahr zurückliegt.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Dosierung

Es wird täglich eine Tablette eingenommen. Ein Behandlungszyklus umfasst die Anwendung über 28 Tage.

Art der Anwendung

Die Behandlung erfolgt kontinuierlich. Mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung wird unmittelbar, d. h. ohne Pause, nach Aufbrauchen der vorherigen Blisterpackung begonnen. Die Tabletten werden unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen. Wellnara® kann unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden.

Bei Frauen, die bisher keine Hormonsubstitutionstherapie erhalten haben, oder Frauen, die von einer anderen kontinuierlichen, kombinierten Hormonsubstitutionstherapie zu Wellnara® wechseln, kann die Behandlung an jedem beliebigen Tag begonnen werden.

Bei Frauen, die von einer zyklischen sequenziellen kombinierten Hormonsubstitutionstherapie umgestellt werden, soll die Behandlung am Tag nach Abschluss des Behandlungszyklus der vorherigen Therapie begonnen werden.

Die Tabletteneinnahme sollte möglichst jeweils zur gleichen Tageszeit erfolgen.

Vergessene Tabletteneinnahme

Wurde die Einnahme einer Tablette vergessen, sollte diese so schnell wie möglich nachgeholt werden. Sind seit der letzten vergessenen Einnahme mehr als 24 Stunden vergangen, braucht keine zusätzliche Tablette eingenommen zu werden. Ist die Einnahme mehrerer Tabletten vergessen worden, kann es zu Blutungen kommen.

Sowohl für den Beginn als auch für die Fortführung einer Behandlung postmeno-

pausaler Symptome ist die niedrigste wirksame Dosis für die kürzest mögliche Therapiedauer anzuwenden (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

- bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht,
- estrogenabhängiger maligner Tumor bzw. ein entsprechender Verdacht (v. a. Endometriumkarzinom),
- nicht abgeklärte Blutungen im Genitalbereich,
- unbehandelte Endometriumhyperplasie,
- frühere oder bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (v. a. 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 (v. a. Angina pectoris, Myokardinfarkt),
- akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die relevanten Leberenzymwerte nicht normalisiert haben,
- Porphyrie,
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Hormonsubstitutionstherapie (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 für mögliche Nebenwirkungen 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 HRT 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 für die Anwendung dieses Arzneimittels 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 ihrer 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 Patientin sollte 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 im Laufe der HRT mit Wellnara® auftritt bzw. sich verschlechtert:

- Leiomyom (Uterusmyom) oder Endometriose
- Risikofaktoren für Thromboembolien (siehe unten)
- Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumoren, z. B. Auftreten von Mammakarzinom bei Verwandten ersten Grades
- Hypertonie
- Lebererkrankungen (z. B. Leberadenom)
- Diabetes mellitus mit oder ohne Beteiligung der Gefäße
- Cholelithiasis
- Migräne oder (starke) Kopfschmerzen
- Systemischer Lupus erythematoses (SLE)
- Endometriumhyperplasie in der Anamnese (siehe unten)
- Epilepsie
- Asthma
- Otosklerose.

Gründe für einen sofortigen Therapieabbruch

Die Therapie ist bei Auftreten einer Kontraindikation sowie in den folgenden Situationen abzubrechen:

- Ikterus oder Verschlechterung der Leberfunktion
- signifikante Erhöhung des Blutdrucks
- Einsetzen migräneartiger Kopfschmerzen
- Schwangerschaft.

Endometriumhyperplasie und -krebs

Bei Frauen mit intaktem Uterus ist das Risiko für Endometriumhyperplasie und -karzinom bei längerfristiger Estrogen-Monotherapie erhöht. Der berichtete Anstieg des Risikos für die Entstehung eines Endometriumskarzinoms bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie schwankt zwischen einer 2fachen bis zu einer 12fachen 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.

Wellnara® 1 mg/0,04 mg Filmtabletten

Jenapharm **Brustkrebs**

Die vorliegenden Erkenntnisse weisen auf ein insgesamt erhöhtes, von der Anwendungsdauer abhängiges Brustkrebsrisiko für Frauen hin, die Estrogen-Gestagen-Kombinationen anwenden. Möglicherweise gilt dies auch für eine HRT mit Estrogen-Monopräparaten.

Kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie
In einer randomisierten placebokontrollierten Studie, der Women's Health Initiative Study (WHI-Studie), und in epidemiologischen Studien ergab sich übereinstimmend ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen, die im Rahmen einer HRT Estrogen-Gestagen-Kombinationen angewendet haben. Das erhöhte Risiko zeigte sich nach etwa drei Jahren (siehe Abschnitt 4.8).

Estrogen-Monotherapie

Die WHI-Studie zeigte kein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei hysterektomierten Frauen unter einer Estrogen-Monotherapie. Beobachtungsstudien haben unter einer Estrogen-Monotherapie meist ein geringfügig erhöhtes Risiko für eine Brustkrebsdiagnose gezeigt, das jedoch wesentlich niedriger war als das Risiko bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationen (siehe Abschnitt 4.8).

Das erhöhte Risiko zeigt sich nach einigen Anwendungsjahren, kehrt jedoch einige (spätestens fünf) Jahre nach Behandlungsende wieder auf das altersentsprechende Grundrisiko zurück.

Eine HRT, insbesondere eine kombinierte Behandlung mit Estrogenen und Gestagenen, führt zu einer erhöhten Gewebsdichte in der Brust, was sich in der Mammographie nachteilig auf die radiologische Brustkrebsdiagnostik auswirken kann.

Ovarialkarzinom

Das Ovarialkarzinom ist viel seltener als Brustkrebs. Die Langzeitanwendung (mindestens 5–10 Jahre) von Estrogen-Monarzneimitteln zur Hormonsubstitutionstherapie ist mit einem leicht erhöhten Ovarialkarzinom-Risiko verbunden (siehe Abschnitt 4.8). Einige Studien einschließlich der WHI-Studie deuten darauf hin, dass das entsprechende Risiko unter der Langzeitanwendung einer kombinierten HRT vergleichbar oder geringfügig geringer ist (siehe Abschnitt 4.8).

Venöse Thromboembolie

Eine HRT ist mit einem 1,3–3fach erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) verbunden, v. a. für tiefe Venenthrombosen oder Lungenembolien. Im ersten Jahr einer HRT ist das Auftreten einer VTE wahrscheinlicher als später (siehe Abschnitt 4.8).

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

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

Es besteht 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 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 Risiko-Nutzen-Verhältnis sorgfältig abgewogen werden.

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

Koronare Herzkrankheit

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

Kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie:
Das relative Risiko einer koronaren Herzkrankheit ist unter einer kombinierten HRT mit Estrogen und Gestagen geringfügig erhöht. Da das Ausgangsrisiko für eine koronare Herzkrankheit in hohem Maß altersabhängig ist, ist die Zahl der zusätzlich auftretenden Fälle, die auf die HRT aus Estrogen und Gestagen zurückgehen, bei 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 1,5fach 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. Patientinnen mit terminaler Niereninsuffizienz müssen engmaschig überwacht werden, weil davon auszugehen ist, dass die Plasmaspiegel der zirkulierenden Wirkstoffe von Wellnara® erhöht sind.

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

Estrogene erhöhen die Konzentration des thyroxinbindenden Globulins (TBG), wodurch es zu einem Anstieg des gesamten zirkulierenden Schilddrüsenhormons kommt, was anhand des proteingebundenen Jods (PBI), des T4-Spiegels (über Säulentrennung oder durch 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 corticoidbindende Globulin (CBG) und das sexualhormonbindende 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, α_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 Estrogen-Monotherapie älter als 65 Jahre waren.

Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogen zugeführte Estrogene Symptome eines Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose.

Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Wellnara® nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der Metabolismus von Estrogenen und Gestagenen kann durch die gleichzeitige Anwendung von Wirkstoffen verstärkt wer-

den, die bekanntlich arzneimittelmetabolisierende 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 zeitgleich mit Steroidhormonen angewandt werden, enzyminduzierende Eigenschaften, obwohl sie eigentlich als starke Enzymhemmer bekannt sind.

Pflanzenpräparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können den Metabolismus des Estrogens und des Gestagens induzieren.

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von Wellnara® in der Schwangerschaft ist nicht indiziert. Wenn es während der Behandlung mit Wellnara® zur Schwangerschaft kommt, muss die Behandlung sofort abgebrochen werden.

Bisher haben sich klinisch aus einer beschränkten Anzahl von Schwangerschaften, die Levonorgestrel allein ausgesetzt waren, keine Hinweise auf nachteilige Effekte auf den Fetus ergeben.

Die Ergebnisse der meisten bis heute vorliegenden epidemiologischen Studien, die für die unbeabsichtigte fetale Exposition gegenüber Kombinationen von Estrogenen und Gestagenen relevant sind, zeigen keinen teratogenen oder fetotoxischen Effekt.

Stillzeit

Die Anwendung von Wellnara® in der Stillzeit ist nicht indiziert.

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

Wellnara® hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Schwere Nebenwirkungen, die unter einer Hormonsubstitutionstherapie auftreten können, sind auch im Abschnitt 4.4 aufgeführt.

Die am häufigsten genannten Nebenwirkungen in klinischen Prüfungen, in denen 507 Frauen mit Wellnara® behandelt wurden, waren Spannungsgefühl/Schmerzen in der Brust (5 %) und Durchbruchblutungen. Durchbruchblutungen und/oder Schmierblutungen traten bei 52,3 % der Frauen während der ersten drei Behandlungsmonate und bei 18,8 % der Frauen im 10. – 12. Behandlungsmonat auf.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 – < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 – < 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)

Siehe Tabelle 1

Brustkrebs

Bei Frauen, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie über mehr als 5 Jahre durchgeführt hatten, war das Risiko für eine Brustkrebsdiagnose bis zu 2fach erhöht. Bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie ist das erhöhte Risiko deutlich geringer als bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten. Die Höhe des Risikos ist abhängig von der Anwendungsdauer (siehe Abschnitt 4.4). Die Ergebnisse der größten randomisierten, placebokontrollierten Studie (WHI-Studie)

und der größten epidemiologischen Studie (MWS) sind nachfolgend dargestellt:

Siehe Tabelle 2 und Tabelle 3

Endometriumkarzinom

Postmenopausale Frauen mit intaktem Uterus

Ungefähr 5 von 1.000 Frauen mit intaktem Uterus, die keine HRT anwenden, entwickeln ein Endometriumkarzinom.

Bei Frauen mit intaktem Uterus wird die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie nicht empfohlen, da diese das Risiko eines Endometriumkarzinoms erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

In Abhängigkeit von der Dauer der Estrogen-Monotherapie und der Estrogendosis lag das erhöhte Risiko eines Endometriumkarzinoms in epidemiologischen Studien bei 5 bis 55 zusätzlich diagnostizierten Fällen

Tabelle 1

Organsystem	Nebenwirkungshäufigkeit	
	Häufig	Gelegentlich
Nervensystem		Kopfschmerz, Schwindel, Depression, Schlaflosigkeit, Benommenheit
Herz-Kreislauf-System		Hypertonie/Verschlechterung einer Hypertonie, Hypotonie, Herzklopfen, Tachykardie, oberflächliche Thrombophlebitis
Magen-Darm-Trakt	Bauchschmerzen	Blähungen, Übelkeit, Gastritis, Cholezystitis
Haut und Hautanhangsgebilde		Hautausschlag, Akne, Herpes simplex
Fortpflanzungsorgane und Mamma	Vergrößerung von Uterusmyomen	Leukorrhoe, Zystitis, Zervikalpolyp, Endometriumhyperplasie, Endometriumpolyp, Fibroadenom, Zysten der Brust, Menorrhagie, Milchfluss, schmerzhafte Blutung, Vaginitis/Vulvovaginitis, Missempfinden der Vulva
Gesamtorganismus		Schmerz, Asthenie, Schmerzen im Brustraum, Müdigkeit, Fieber, Blutung, Abnahme der Libido, Unwohlsein, Schmerz in den Extremitäten
Metabolisches System und Ernährung		periphere Ödeme, Gamma-GT-Erhöhung, Gewichtszunahme, Hyperglykämie
Muskel- und Skelettsystem		Lenden-/Rückenschmerzen, Müdigkeit der Beine, Arthralgie
Endokrines System		Hyperthyreose

Tabelle 2

Million Women Study (MWS) – Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger HRT

Altersgruppe (Jahre)	Zusätzliche Fälle bei 1.000 HRT-Nichtanwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren*	Relatives Risiko*	Zusätzliche Fälle bei 1.000 HRT-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren (95% KI)
Estrogen-Monotherapie			
50–65	9–12	1,2	1–2 (0–3)
Estrogen-Gestagen-Kombinationstherapie			
50–65	9–12	1,7	6 (5–7)

* bezogen auf die Ausgangs-Inzidenzrate in den Industrieländern

* Relatives Risiko insgesamt. Das relative Risiko ist nicht konstant, sondern steigt mit zunehmender Anwendungsdauer.

Hinweis: Da die Ausgangs-Inzidenzen für Brustkrebs in den EU-Ländern unterschiedlich sind, variiert auch entsprechend die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle.

Wellnara® 1 mg/0,04 mg Filmtabletten



Tabelle 3

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

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz bei 1.000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Relatives Risiko (95% KI)	Zusätzliche Fälle bei 1.000 HRT-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren (95% KI)
Estrogen-Monotherapie (CEE)			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	– 4 (–6–0)*
Estrogen & Gestagen (CEE + MPA)*			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+ 4 (0–9)

CEE: konjugierte equine Estrogene; MPA: Medroxyprogesteronacetat

* 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 Risiko höher als bei unbehandelten Frauen.

Tabelle 4

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

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

* Studie bei Frauen ohne Uterus

Tabelle 5

Kombinierte WHI-Studien – zusätzliches Risiko für ischämischen Schlaganfall* nach 5-jähriger HRT

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Relatives Risiko (95% KI)	Zusätzliche Fälle bei 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.

pro 1.000 Frauen im Alter zwischen 50 und 65 Jahren.

Durch Zugabe eines Gestagens zu der Estrogen-Monotherapie für mindestens 12 Tage pro Zyklus kann dieses erhöhte Risiko vermieden werden. In der Million Women Study war nach 5-jähriger Anwendung einer kombinierten HRT (sequenziell oder kontinuierlich) das Risiko eines Endometriumkarzinoms nicht erhöht (RR 1,0 (95% KI 0,8–1,2)).

Ovarialkarzinom

Langzeitanwendung von Estrogen-Monoarzneimitteln und von Estrogen-Gestagen-Kombinationsarzneimitteln zur HRT ist mit einem geringfügig erhöhten Ovarialkarzinom-Risiko verbunden. In der Million Women Study ergab sich nach 5 Jahren HRT ein zusätzlicher Fall pro 2.500 Anwenderinnen.

Venöse Thromboembolien

Das 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 1,3–3fache erhöht. Das Auftreten eines solchen Ereignisses ist während des ersten Behandlungsjahres wahrscheinlicher als in den Folgejahren der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4). Die diesbezüglichen Ergebnisse der WHI-Studien sind im folgenden Abschnitt dargestellt:

Siehe Tabelle 4

Koronare Herzkrankheit

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

Schlaganfall

Die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie oder einer kombinierten Estrogen-Gestagen-Therapie ist verbunden mit einem bis zu 1,5fachen erhöhten Risiko für einen ischämischen Schlaganfall. Das Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall ist unter einer HRT nicht erhöht.

Dieses relative Risiko ist unabhängig vom Alter oder von der Anwendungsdauer. Da das Ausgangsrisiko jedoch stark vom Alter abhängt, erhöht sich das Gesamtrisiko bei Frauen unter einer HRT mit zunehmendem Alter (siehe Abschnitt 4.4).

Siehe Tabelle 5

In Zusammenhang mit einer Estrogen-/Gestagen-Behandlung wurden weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen berichtet:

- Erkrankungen 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)
- Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogen zugeführte Estrogene Symptome eines Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Untersuchungen zur akuten Toxizität deuten darauf hin, dass auch im Fall einer versehentlichen Einnahme eines Vielfachen der therapeutischen Dosis kein akutes Toxizitätsrisiko zu erwarten ist. Eine Überdosierung kann Übelkeit und Erbrechen hervorrufen und bei einigen Frauen kann es zu einer Abbruchblutung kommen. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften***Pharmakotherapeutische Gruppe:*

Gestagene und Estrogene, feste Kombinationen,

ATC-Code: G03F A

Estradiol

Estradiol ist chemisch und biologisch mit dem beim Menschen endogen vorkommenden Estradiol identisch. Es substituiert den Verlust der Estrogenproduktion bei postmenopausalen Frauen und mindert die damit verbundenen Beschwerden.

*Levonorgestrel*Levonorgestrel ist ein 19-Nortestosteronderivat, dessen *in-vitro*-Affinität zum Progesteronrezeptor 30mal höher ist als die von Progesteron. *In-vivo*-Daten aus Tierversuchen zeigten eine starke gestagene Wirkung. Levonorgestrel hat *in vivo* keine antiandrogene, mineralokortikoide oder glukokortikoidale Wirkung.

kortikoide Wirkung, aber eine androgene und antiestrogene Wirkung.

Da Estrogene das Wachstum des Endometriums fördern, erhöht die alleinige Estrogen-gabe das Risiko von Endometriumhyperplasie und Endometriumkarzinom. Die Zugabe von Levonorgestrel reduziert weitgehend das estrogeninduzierte Risiko einer Endometriumhyperplasie bei nicht hysterektomierten Frauen.

Eine Linderung der Wechseljahresbeschwerden konnte in den ersten Wochen der Behandlung erreicht werden.

Eine Amenorrhoe trat bei 81,2 % der Frauen während des 10. – 12. Behandlungsmonates ein. Durchbruchblutungen und/oder Schmierblutungen traten bei 52,3 % der Frauen während der ersten drei Behandlungsmonate und bei 18,8 % der Frauen im 10. – 12. Behandlungsmonat auf.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Estradiol

Resorption

Estradiol wird nach einmaliger oraler Gabe bis zu einer Dosis von 4 mg vollständig resorbiert. Maximale Serumspiegel von circa 16 pg/ml wurden circa 6 Stunden nach oraler Gabe einer Einmaldosis von 1 mg Estradiol in Kombination mit 0,040 mg Levonorgestrel erreicht.

Während der Resorption und der ersten Leberpassage unterliegt Estradiol einem ausgedehnten Metabolismus, wobei die absolute Bioverfügbarkeit von Estradiol nach oraler Gabe auf circa 5 % der Dosis reduziert wird. Die Einnahme von Mahlzeiten hatte keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit.

Verteilung

Estradiol bindet unspezifisch an Serumalbumin und spezifisch an sexualhormonbindendes Globulin (SHBG). Nur circa 1–2 % des zirkulierenden Estradiols liegen als freies Steroid vor, 40–45 % sind an SHBG gebunden. Oral verabreichtes Estradiol induziert die Bildung von SHBG, was die Verteilung im Hinblick auf die Serumproteine beeinflusst und einen Anstieg der SHBG-gebundenen Fraktion sowie einen Abfall der Albumin-gebundenen und ungebundenen Fraktion bewirkt. Dies deutet auf eine Nichtlinearität der Pharmakokinetik von Estradiol hin. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Estradiol nach einmaliger intravenöser Gabe liegt bei circa 1 l/kg.

Metabolisierung

Estradiol wird rasch metabolisiert und neben Estron und Estronsulfat fällt eine große Zahl von anderen Metaboliten und Konjugaten an. Es wurde eine metabolische Clearance aus Plasma von etwa 10 bis 30 ml/min/kg ermittelt. Estron und Estradiol sind bekanntermaßen pharmakologisch aktive Metaboliten von Estradiol, jedoch tritt lediglich Estron in relevanten Konzentrationen im Plasma auf. Estron erreicht circa eine 5fach höhere Plasmakonzentration als Estradiol. Die Serumspiegel der Estrogenkonjugate sind 50mal höher als die entsprechenden Konzentrationen des freien Estrons.

Elimination

Die Metaboliten von Estradiol werden über den Urin und die Galle mit einer Halbwertszeit von circa einem Tag ausgeschieden. Das Verhältnis von renaler zu fäkaler Ausscheidung liegt bei 9 : 1.

Steady-State-Bedingungen

Nach wiederholter oraler Gabe akkumulieren die Estradiolspiegel im Serum um das circa 2fache. Die wichtigsten pharmakodynamischen Parameter von Estradiol im Steady-State sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6:

Pharmakokinetische von Estradiol unter Steady-State-Bedingungen

Parameter	C _{max} (pg/ml)	t _{max} (h)	C _{av} (pg/ml)	C _{min} (pg/ml)
Estradiol	27,5	3	17,2	14,3

Levonorgestrel

Resorption

Nach oraler Anwendung wird Levonorgestrel rasch und vollständig resorbiert. Nach einmaliger Anwendung werden maximale Serumspiegel von circa 1,1 ng/ml ungefähr 1 Stunde nach der Einnahme von 0,040 mg Levonorgestrel erreicht. Die Bioverfügbarkeit von Levonorgestrel nach einmaliger oraler Gabe von 0,030 mg bis 0,270 mg variiert im Bereich von 82–87 %. Eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme hatte keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit.

Verteilung

Nach oraler Anwendung sinken die Levonorgestrelspiegel im Serum in zwei Phasen ab, die gekennzeichnet sind durch eine mittlere terminale Halbwertszeit von circa 20 Stunden.

Levonorgestrel bindet unspezifisch an Serumalbumin und spezifisch an sexualhormonbindendes Globulin (SHBG). Die Bindung an Serumproteine hängt stark von der Konzentration an SHBG ab. Nur circa 1–2 % des zirkulierenden Levonorgestrels liegen als freies Steroid vor.

Das scheinbare Verteilungsvolumen von Levonorgestrel beträgt 85–110 l.

Metabolisierung

Levonorgestrel wird nach oraler Anwendung weitestgehend metabolisiert. Die Hauptmetaboliten im Plasma sind die konjugierte und nicht konjugierte Form des 3 α , 5 β -Tetrahydrolevonorgestrel. *In-vivo*- und *in-vitro*-Studien belegen, dass Levonorgestrel hauptsächlich von Cytochrom-P450 3A4 metabolisiert wird und nur in geringen Ausmaß von CYP2E1, CYP2C19 und CYP2C9.

Elimination

Die metabolische Clearance-Rate von Levonorgestrel im Serum beträgt 1,0 ml/min/kg. Levonorgestrel wird nur in Spuren in unveränderter Form ausgeschieden. Die Metaboliten werden mit den Fäces und dem Urin bei einem Exkretionsverhältnis von ungefähr 1,2 bis 1,4 ausgeschieden.

Steady-State-Bedingungen

Nach wiederholter oraler Gabe akkumulieren die Levonorgestrelspiegel im Serum um das circa 2fache. Die wichtigsten pharmakodynamischen Parameter von Levonorgestrel im Steady-State sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

kodynamischen Parameter von Levonorgestrel im Steady-State sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7:

Pharmakokinetische Parameter von Levonorgestrel unter Steady-State-Bedingungen

Parameter	C _{max} (pg/ml)	t _{max} (h)	C _{av} (pg/ml)	C _{min} (pg/ml)
Levonorgestrel	1421	1	514	366

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Bei Versuchstieren zeigte Estradiol bereits in relativ geringer Dosierung einen embryolethalen Effekt; Missbildungen des Urogenitaltrakts und Feminisierung männlicher Feten wurden beobachtet. Levonorgestrel zeigte im Tierexperiment einen embryolethalen Effekt und, in hohen Dosen, eine virilisierende Wirkung auf weibliche Feten. Reproduktionstoxikologische Studien in Ratten, Mäusen und Kaninchen erbrachten keinen Hinweis auf eine teratogene Wirkung.

Präklinische Daten für Estradiol und Levonorgestrel aus konventionellen Studien zur chronischen Toxizität, Genotoxizität und zum karzinogenen Potential zeigen keine relevanten Risiken für den Menschen außer denen, die bereits in anderen Abschnitten der Fachinformation beschrieben sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat, Maisstärke, vorverkleisterte Maisstärke, Povidon K 25, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Tablettenhülle

Hypromellose, Macrogol 6.000, Talkum, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172)

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

Blisterpackung (Polyvinylchlorid/Aluminium) mit 28 Filmtabletten in Faltschachtel.

Packung zu 28 Filmtabletten
Packung zu 3 × 28 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

Wellnara® 1 mg/0,04 mg Filmtabletten



7. INHABER DER ZULASSUNG

Jenapharm GmbH & Co. KG
Otto-Schott-Straße 15
07745 Jena

Telefon 03641-648888
Telefax 03641-648889

E-Mail: frauengesundheit@jenapharm.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

52201.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Erteilung der Zulassung
16. Februar 2006

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung
12. Juni 2013

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin