

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lafamme® 2/2 mg überzogene Tabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Estradiolvalerat 2,0 mg  
(entsprechend 1,52 mg Estradiol) und  
Dienogest 2,0 mg

Sonstige Bestandteile:

Lactose-Monohydrat 27,8 mg, Sucrose  
23,7 mg, Glucose-Sirup 1,7 mg

Die vollständige Auflistung der sonstigen  
Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Überzogene Tablette  
Hellrosa, glänzend, rund

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Hormonsubstitutionstherapie (HRT) zur Behandlung von Estrogenmangelsymptomen bei postmenopausalen nicht hysterektomierten 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, Art und Dauer der Anwendung

Zum Einnehmen.

Beginn der Einnahme von Lafamme® 2/2 mg  
Bei Frauen, die bisher keine Hormonsubstitutionstherapie erhalten haben, oder Frauen, die von einer anderen kontinuierlichen, kombinierten Hormonsubstitutionstherapie wechseln, kann die Behandlung an jedem beliebigen Tag begonnen werden.

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

Frauen, die von einer zyklischen Hormonsubstitutionstherapie wechseln, sollen mit der Einnahme am Tag nach der Einnahmepause beginnen.

#### Dosierung

Es wird täglich eine Tablette eingenommen. Jede Blisterpackung enthält Tabletten für die Anwendung über 28 Tage.

#### Anwendung

Die Tabletten werden unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen. Die Behandlung erfolgt kontinuierlich, d. h. die Einnahme aus der nächsten Blisterpackung erfolgt ohne Pause.

Die Tabletteneinnahme sollte möglichst jeweils zur gleichen Tageszeit erfolgen.

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. Wurden

mehrere Tabletten vergessen, kann es zu Blutungen kommen.

Sowohl für den Beginn als auch für die Fortführung einer Behandlung postmenopausaler Symptome ist die niedrigste wirksame Dosis für die kürzest mögliche Dauer 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)
- Bestehende oder erst kurze Zeit zurückliegende arterielle thromboembolische Erkrankung (v. a. Angina pectoris, Myokardinfarkt)
- bekannte thrombophile Erkrankungen (z. B. Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombin-Mangel, siehe Abschnitt 4.4)
- Akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die relevanten Leberenzym-Werte nicht normalisiert haben
- Porphyrie
- Bekannte Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine HRT sollte nur zur Behandlung solcher postmenopausaler Beschwerden begonnen werden, welche die Lebensqualität beeinträchtigen. Nutzen und Risiken sollten in jedem Einzelfall mindestens jährlich sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Eine HRT sollte nur so lange fortgeführt werden, wie der Nutzen die Risiken überwiegt.

Es liegen nur begrenzte Daten zur Bewertung der Risiken einer HRT bei vorzeitiger Menopause vor. Da jedoch das absolute Risiko 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 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 ihrer Brüste sie dem Arzt mitteilen müssen (siehe „Brustkrebs“ weiter unten). Die Untersuchungen, einschließlich bildgebender Verfahren wie Mammographie, sind entsprechend der ge-

genwärtig üblichen Vorsorgepraxis und den klinischen Notwendigkeiten der einzelnen Frau durchzuführen.

#### Situationen, die eine Überwachung erfordern

Die Patientinnen sollten engmaschig überwacht werden, wenn eine der folgenden Situationen bzw. Erkrankungen vorliegt oder früher vorlag bzw. sich während einer Schwangerschaft oder einer zurückliegenden Hormonbehandlung verschlechtert hat. Dies gilt auch für den Fall, dass eine der nachfolgend genannten Situationen oder Erkrankungen im Laufe der aktuellen Hormonsubstitutionstherapie mit Lafamme® 2/2 mg 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 erythematosus (SLE)
- Endometriumhyperplasie in der Vorgeschiechte (siehe unten)
- Epilepsie
- Asthma
- Otosklerose

#### Gründe für einen sofortigen Therapieabbruch

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

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

#### Endometriumhyperplasie und -krebs

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

#### 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 3 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 5) 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 Es-

trogenen, ein höheres Alter, größere Operationen, längere Immobilisierung, erhebliches Übergewicht (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), Schwangerschaft/Wochenbett, systemischer Lupus erythematodes (SLE) und Krebs.

Es besteht kein Konsens über die 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 schmerzhaftes Schwellen eines Beins, plötzlicher Schmerz im Brustkorb, Atemnot).

#### Koronare Herzkrankheit

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

#### **Kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie**

Das relative Risiko einer koronaren Herzkrankheit ist unter einer kombinierten HRT mit Estrogen und Gestagen geringfügig erhöht. Da das Ausgangsrisiko für eine koronare Herzkrankheit in hohem Maß altersabhängig ist, ist die Zahl der zusätzlich auftretenden Fälle, die auf die HRT aus Estrogen und Gestagen zurückgehen, bei prämenopausalen gesunden Frauen sehr gering. Die Zahl steigt jedoch mit zunehmendem Alter.

#### **Estrogen-Monotherapie**

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

#### Schlaganfall

Die kombinierte Behandlung mit Estrogen und Gestagen und die Estrogen-Monotherapie sind mit einem bis zu 1,5fach 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 Lafamme® 2/2 mg erhöht sind.

Frauen mit vorbestehender Hypertriglyceridämie müssen während einer Estrogen- oder Hormonsubstitutionstherapie engmaschig überwacht werden, weil im Zusammenhang mit einer Estrogen- oder Gestagen-Therapie Umstände 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 (Säulen- oder Radioimmunoassay) oder T3-Spiegels (Radioimmunoassay) gemessen wird. Die T3-Harzaufnahme ist herabgesetzt, was einen TBG-Anstieg widerspiegelt. Die freien T4- und T3-Konzentrationen verändern sich nicht. Andere Bindungsproteine können im Serum erhöht sein, wie das kortikoidbindende Globulin (CBG) und das geschlechtshormonbindende Globulin (sex hormone-binding globulin/SHBG), was zu einem Ansteigen der zirkulierenden Kortikosteroide bzw. Sexualhormone führt. Freie oder biologisch aktive Hormonkonzentrationen bleiben unverändert.

Andere Plasmaproteine können erhöht sein (Angiotensinogen/Reninsubstrat,  $\alpha_1$ -Antitrypsin, Coeruloplasmin).

Unter einer HRT verbessern sich die kognitiven Fähigkeiten nicht. Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für eine wahrscheinliche Demenz bei Frauen, die bei Beginn einer 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.

#### Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Sucrose, Lactose-Monohydrat und Glucose.

Patientinnen mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

##### Arzneimittelwechselwirkungen

Der Metabolismus von Estrogen und Dienogest (Gestagen) kann durch die gleichzeitige Anwendung von Wirkstoffen verstärkt werden, die Arzneimittel metabolisierende Enzyme, vor allem die Cytochrom-P<sub>450</sub>-Enzyme, induzieren; zu diesen Substanzen 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, enzymstimulierende Eigenschaften, obwohl sie eigentlich als starke Enzymhemmer bekannt sind.

Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können den Metabolismus des Estrogens und Dienogests induzieren.

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

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Lafamme® 2/2 mg ist in der Schwangerschaft nicht indiziert. Wenn es während der Behandlung mit Lafamme® 2/2 mg zur Schwangerschaft kommt, muss die Behandlung sofort abgebrochen werden.

Für Dienogest liegen keine klinischen Daten über eine Exposition während einer Schwangerschaft vor.

Tierstudien zeigten keine Reproduktionstoxizität, die auf die gestagenen Wirkungen von Dienogest zurückgeführt werden kann (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist unbekannt.

Die meisten zurzeit vorliegenden epidemiologischen Studien, die hinsichtlich einer unbeabsichtigten Exposition des Feten mit Kombinationen von Estrogenen mit anderen Gestagenen relevant sind, zeigen keine teratogenen oder fetotoxischen Wirkungen.

##### Stillzeit

Lafamme® 2/2 mg ist in der Stillzeit nicht indiziert.

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

Es wurden keine Studien über den Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

#### 4.8 Nebenwirkungen

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

In den klinischen Studien mit Lafamme® 2/2 mg über mindestens sechs Zyklen an 1.834 Frauen wurden als häufigste Nebenwirkungen Durchbruchblutungen (24 %) und Empfindlichkeit/Schmerzen in der Brust (13 %) genannt.

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 Tabellen 2 und 3 auf Seite 4

##### Endometriumkarzinom

##### Postmenopausale Frauen mit intaktem Uterus

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

Tabelle 1

Organsystem	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Candidose	–	–
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	–	Anämie	–
Erkrankungen des Immunsystems	–	Überempfindlichkeitsreaktionen	–
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Veränderungen des Körpergewichts	veränderte Blutfettwerte, Erhöhung der Blutzuckerwerte	erhöhter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	Angst, depressive Stimmung	Schlaflosigkeit, Nervosität, veränderte Libido	Depression
Erkrankungen des Nervensystem	Migräne, Kopfschmerzen, Schwindel/Müdigkeit	–	–
Augenerkrankungen	–	–	Sehstörungen
Herzerkrankungen	–	–	Palpitationen
Gefäßerkrankungen	Hypertonie/Verschlechterung einer Hypertonie	venöse Thrombose, Thrombophlebitis, Hypotonie, Venenschmerzen, Beinschmerzen	–
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	abdominale Schmerzen, Diarrhoe, Übelkeit	Gastritis, Obstipation, Blähungen	Dyspepsie
Leber- und Gallenerkrankungen	Gamma-GT-Erhöhung	–	Leberenzymveränderungen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	–	Exanthem, Ekzem, akneähnliche Dermatitis, exzessives Schwitzen, Haarausfall	–
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	–	Muskelkrämpfe	–
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Zunahme der Endometriumsdicke, Vulvovaginitis, Vergrößerung der Brüste, Hitzewallungen	fibrozystische Erkrankungen der Brust, Veränderungen der vaginalen Sekretion	Vergrößerung uteriner Myome, Pilzinfektion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	–	Beinödem	–

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 <sup>#</sup>	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

<sup>#</sup> Relatives Risiko insgesamt. Das relative Risiko ist nicht konstant, sondern steigt mit zunehmender Anwendungsdauer.

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

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) <sup>#</sup>			
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.

<sup>#</sup> 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 Frauen ohne HRT.

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.

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

In Abhängigkeit von der Dauer der Estrogen-Monotherapie und der Estrogendosis lag das erhöhte Risiko eines Endometriumkarzinoms in epidemiologischen Studien bei 5 bis 55 zusätzlich diagnostizierten Fällen pro 1.000 Frauen im Alter zwischen 50 und 65 Jahren.

Durch Zugabe eines Gestagens zu der Estrogen-Monotherapie für mindestens 12 Tage pro Zyklus kann dieses erhöhte Risiko vermieden werden. In der Million Women Study (MWS) 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 (MWS) 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 1,5fach 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 über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Website: <http://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: G03FA

##### Estradiolvalerat

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

##### Dienogest

Dienogest ist ein Nortestosteronderivat, dessen *in-vitro*-Affinität zum Progesteronrezeptor 10 bis 30fach geringer ist als die anderer synthetischer Gestagene. *In-vivo*-Daten aus Tierversuchen zeigten eine starke gestagene Wirkung. Dienogest hat *in vivo* keine nennenswerte androgene, mineralokortikoide oder glukokortikoide Wirkung.

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

##### Angaben zu den klinischen Studien

- Linderung der Estrogenmangel-Symptome und des Blutungsmusters
- Eine Verminderung der Wechseljahresbeschwerden wurde während der ersten Wochen der Behandlung erreicht.
- Nach zehn- bis zwölfmonatiger Behandlung werden ca. 83 bis 86 % der Frauen amenorrhöisch. Durchbruchblutungen und/oder Schmierblutungen traten bei 28 bis 33 % der Frauen während der ersten drei Behandlungsmonate und bei 14 bis 17 % der Frauen während

des zehnten bis zwölften Behandlungsmonates auf.

#### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

##### Estradiolvalerat

Estradiolvalerat wird nach oraler Gabe vollständig resorbiert. Eine Aufspaltung zu Estradiol und Valeriansäure findet während der Resorption über die Darmschleimhaut oder im Verlauf der ersten Leberpassage statt.

Dies führt zum Anstieg des natürlichen Estradiols und seiner Metaboliten Estron und Estriol. Die Valeriansäure wird sehr schnell metabolisiert. Nach oraler Gabe sind ca. 3 bis 6 % der Dosis direkt als Estradiol bioverfügbar.

Nach der Verabreichung von 2 mg Estradiolvalerat werden hohe Plasmaspiegel innerhalb von 30 bis 60 Minuten erreicht. Die maximalen Serumkonzentrationen werden nach 2 bis 10 Stunden erreicht, wobei das Verhältnis Estron : Estradiol bei 4:1 liegt.

Die Plasmahalbwertszeit von zirkulierendem Estradiol beträgt etwa 90 Minuten. Seine Metaboliten werden überwiegend mit dem Urin ausgeschieden und nur ca. 10 % mit den Faeces.

Nach wiederholter täglicher Einmalgabe von Lafamme® 2/2 mg liegen die durchschnittlichen Steady-state-Konzentrationen von Estradiol bei ca. 61 pg/ml. Das Maximum ( $C_{max}$ ) liegt bei 105 pg/ml und das Minimum bei 51 pg/ml.

##### Dienogest

Dienogest wird rasch und nahezu vollständig resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt mehr als 90 %.

Nach oraler Gabe werden die maximalen Plasmakonzentrationen nach etwa 1 bis 2 Stunden erreicht.

Nach wiederholter täglicher Einmalgabe von Lafamme® 2/2 mg liegen die durchschnittlichen Steady-state-Konzentrationen von Dienogest bei ca. 26 ng/ml. Das Maximum ( $C_{max}$ ) liegt bei 66 ng/ml und das Minimum bei 11 ng/ml.

Dienogest wird zu etwa 90 % an Plasmaproteine gebunden. Es bindet nicht an spezifische Transportproteine wie SHBG und CBG.

Die Plasmahalbwertszeit von Dienogest liegt zwischen 6,5 und 12 Stunden. Daher akkumuliert Dienogest nach 3 Behandlungszyklen nur geringfügig (Akkumulationsfaktor basierend auf  $AUC_{(0-24h)} = 1,3$ ).

Bei postmenopausalen Frauen beträgt die totale Clearance (Cl/F) von Dienogest nach oraler Gabe von Lafamme® 2/2 mg etwa 3,2 l/h.

Ungefähr 86 % der oral verabreichten Dosis werden innerhalb von 6 Tagen und ca. 60 % innerhalb von 24 Stunden eliminiert.

Die Pharmakokinetik von Dienogest ist dosisproportional im Bereich von 1 bis 8 mg. Nach wiederholter täglicher Einmalgabe von Lafamme® 2/2 mg wird ein Steady state von Dienogest nach der dritten Gabe mit einer durchschnittlichen Konzentration von etwa 26 ng/ml erreicht. Die Pharmakokinetik von Dienogest nach wiederholter Gabe von Lafamme® 2/2 mg kann anhand der Pharmakokinetik der Einzeldosis vorhergesagt werden.

Dienogest wird hauptsächlich durch Hydroxylierung und Konjugation metabolisiert, wobei vorwiegend endokrinologisch inaktive Metaboliten entstehen. Diese Metaboliten werden sehr schnell aus dem Plasma eliminiert, so dass im Plasma vom Menschen neben unverändertem Dienogest kein bedeutender Metabolit zu finden ist.

Pharmakokinetische Daten zu Lafamme® 2/2 mg bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz liegen nicht vor.

#### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

##### Estradiol

Das Toxizitätsprofil von Estradiol ist gut bekannt. Außer den bereits in anderen Abschnitten dieser Fachinformation aufgeführten Daten gibt es für den Verschreibenden keine weiteren präklinischen Daten, die von Bedeutung sind.

##### Dienogest

Die im Rahmen von konventionellen Studien erhobenen präklinischen Daten zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität nach einmaliger sowie wiederholter Gabe, Genotoxizität, Reproduktionstoxizität und Karzinogenität zeigen kein spezielles Risiko für den Menschen.

### 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

#### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

##### Tablettenkern

Lactose-Monohydrat  
Maisstärke  
Maisstärke, vorverkleistert  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) (E 470b)  
Povidon K25 (E 1201)

##### Tablettenhülle

Sucrose  
Glucose-Sirup (Ph. Eur.)  
Calciumcarbonat (E 170)  
Povidon K25 (E 1201)  
Macrogol 35.000  
Carnaubawachs (E 903)  
Titandioxid (E 171)  
Eisen(III)-oxid (E 172)

#### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

#### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

#### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus transparenter PVC-Folie und Aluminiumfolie mit 28 überzogenen Tabletten in Faltschachtel.

Packung zu 28 überzogenen Tabletten

Packung zu 3 × 28 überzogenen Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen  
für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen

**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**

51347.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZU-  
LASSUNG/VERLÄNGERUNG DER  
ZULASSUNG (GEMEINSAMES  
VERLÄNGERUNGSDATUM)**

03.07.2001/13.12.2005/13.12.2010

**10. STAND DER INFORMATION**

September 2014

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt