

## 1. Bezeichnung des Arzneimittels

### Östronara®

2 mg; 2 mg/0,075 mg überzogene Tabletten

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 weiße überzogene Tablette enthält  
2 mg Estradiolvalerat.

1 rosa überzogene Tablette enthält  
2 mg Estradiolvalerat und 0,075 mg Levonorgestrel.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:  
Lactose und Sucrose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. Darreichungsform

überzogene Tabletten

## 4. Klinische Angaben

### 4.1 Anwendungsgebiete

Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei peri- und postmenopausalen Estrogenmangelsymptomen.

Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen.

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Bei Patientinnen mit noch vorhandenen Regelblutungen sollte am fünften Tag der Menstruation mit der Behandlung begonnen werden. Bei Patientinnen, die sehr selten Blutungen haben bzw. sich in der Postmenopause befinden, kann mit der Behandlung jederzeit begonnen werden, sofern eine Schwangerschaft ausgeschlossen wurde (siehe 4.6 „Schwangerschaft und Stillzeit“).

Bei Patientinnen, die von einer kontinuierlich einzunehmenden, kombinierten Hormonsubstitutionstherapie umgestellt werden, soll die Behandlung am Tag nach Abschluss des Behandlungszyklus der vorherigen Therapie begonnen werden. Frauen, die von einer zyklischen Hormonsubstitutionstherapie umgestellt werden, beginnen mit der Einnahme von Östronara am Tag nach der Einnahmepause.

Östronara ist ein Arzneimittel zur kontinuierlichen Einnahme von Estrogenen und sequentiellen Ergänzung von Gestagenen an 12 Tagen eines jeden 28-Tage-Zyklus.

Während der ersten 16 Tage wird täglich eine weiße Tablette, danach 12 Tage lang jeden Tag eine rosa Tablette eingenommen. Die nächste Packung schließt ohne Unter-

brechung an. Die Blutung tritt gewöhnlich während der letzten Tage gegen Ende einer Packung bzw. der ersten Woche der nächsten ein.

### Vergessene Tabletteneinnahme

Wurde vergessen, die Tablette zur einmal gewählten Zeit einzunehmen, ist die Einnahme innerhalb der nächsten 12 Stunden nachzuholen. Anderenfalls soll die Einnahme unter Auslassen der vergessenen Tablette zur gewohnten Tageszeit am nächsten Tag fortgesetzt werden.

Das Vergessen einer Tablette erhöht die Wahrscheinlichkeit für Durchbruch- oder Schmierblutungen.

### 4.3 Gegenanzeigen

- bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht;
- estrogenabhängiger maligner Tumor bzw. ein entsprechender Verdacht (v. a. Endometriumkarzinom);
- nicht abgeklärte Blutung 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;
- bekannte Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen oder einem der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Es liegen nur begrenzte Daten zur Bewertung der Risiken einer HRT bei vorzeitiger Menopause vor. Da jedoch das absolute Risiko bei jüngeren Frauen niedriger ist, könnte das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei jüngeren Frauen günstiger sein als bei älteren.

### Medizinische Untersuchung/Kontrolluntersuchungen

Vor Beginn bzw. Wiederaufnahme einer Hormonsubstitutionstherapie ist eine vollständige Eigen- und Familienanamnese der Patientin zu erheben. Die körperliche Untersuchung (einschließlich Unterleib und Brust) sollte sich an diesen Anamnesen sowie den Kontraindikationen und Warnhinweisen orientieren. Während der Behand-

lung werden regelmäßige Kontrolluntersuchungen empfohlen, die sich in Häufigkeit und Art nach der individuellen Risikosituation der Frau richten. Die Frauen sollten darüber aufgeklärt werden, welche Veränderungen der Brüste sie dem Arzt mitteilen müssen (siehe „Brustkrebs“ weiter unten). Die Untersuchungen, einschließlich bildgebender Verfahren wie Mammographie, sind entsprechend der gegenwärtig üblichen Vorsorgepraxis und den klinischen Notwendigkeiten der einzelnen Frau durchzuführen.

### Situationen, die eine Überwachung erfordern

Die Patientinnen sollten engmaschig überwacht werden, wenn eine der folgenden Situationen bzw. Erkrankungen vorliegt oder früher vorlag bzw. sich während einer Schwangerschaft oder einer zurückliegenden Hormonbehandlung verschlechtert hat. Dies gilt auch für den Fall, dass eine der nachfolgend genannten Situationen oder Erkrankungen im Laufe der aktuellen Hormonsubstitutionstherapie mit Östronara auftritt bzw. sich verschlechtert:

- Leiomyom (Uterusmyom) oder Endometriose;
- Risikofaktoren für Thromboembolien (siehe unten);
- Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumoren, z. B. Auftreten von Mammakarzinom bei Verwandten 1. Grades;
- Hypertonie;
- Lebererkrankungen (z. B. Leberadenom);
- Diabetes mellitus mit oder ohne Beteiligung der Gefäße;
- Cholelithiasis;
- Migräne oder (schwere) Kopfschmerzen;
- systemischer Lupus erythematoses (SLE);
- Endometriumhyperplasie in der Vorgeschiechte (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 Endometriumkarzinoms bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie schwankt zwischen einer zweifachen bis zu einer zwölffachen Zunahme, verglichen mit Frauen ohne HRT, abhängig von der Dauer der Anwendung und der Höhe der Estrogendosis (siehe Abschnitt 4.8). Nach Beendigung der Behandlung kann das Risiko für mindestens 10 Jahre erhöht bleiben.

Die zusätzliche zyklische Gabe eines Gestagens für die Dauer von mindestens 12 Tagen pro Monat bzw. pro 28-Tage-Zyklus oder die kontinuierliche kombinierte Estrogen-Gestagen-Behandlung von Frauen mit intaktem Uterus kompensiert das zusätzliche Risiko, das von der Estrogen-Monotherapie ausgeht.

Durchbruch- oder 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 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 Brustdichte in der Mammographie, was sich nachteilig auf die radiologische Brustkrebsdiagnostik auswirken 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-Mono-Arzneimittel oder kombinierte Estrogen-Gestagen-Arzneimittel anwenden, das sich innerhalb von 5 Anwendungsjahren zeigt und nach Beendigung der Behandlung im Laufe der Zeit abnimmt. Einige weitere Studien einschließlich der WHI-Studie deuten darauf hin, dass das entsprechende Risiko unter der Anwendung einer kombinierten HRT vergleichbar oder geringfügig geringer ist (siehe Abschnitt 4.8).

#### Venöse Thromboembolie

Eine HRT ist mit einem 1,3–3fach 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/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 sollten 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 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 mit 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.

Frauen mit vorbestehender Hypertriglyceridämie müssen während einer Estrogen- oder 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 (Säulen- oder Radioimmunassay) oder T3-Spiegels (Radioimmunassay) gemessen wird. Die T3-Harzaufnahme ist herabgesetzt, was einen TBG-Anstieg widerspiegelt. Die freien T4- und T3-Konzentrationen verändern sich nicht. Andere Bindungsproteine können im Serum erhöht sein, wie das kortikoidbindende Globulin (CBG) und das geschlechtshormonbindende Globulin (sex-hormone-binding-globulin/SHBG), was zu einem Ansteigen der zirkulierenden Kortikosteroide bzw. Sexualhormone führt. Freie oder biologisch aktive Hormonkonzentrationen bleiben unverändert. Andere Plasmaproteine können erhöht sein (Angiotensinogen/Reninsubstrat, Alpha<sub>1</sub>-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.

Östronara enthält Lactose-Monohydrat und Sucrose. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz oder der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz,

Lactase-Mangel, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Östronara nicht anwenden.

#### Hinweise

Die Therapie ist nicht empfängnisverhütend. Eine hormonale Kontrazeption muss abgesetzt werden, sobald die Behandlung mit Östronara beginnt. Zur Kontrazeption sind gegebenenfalls nichthormonale Methoden (mit Ausnahme der Kalendermethode nach Knaus-Ogino und der Temperaturmethode) anzuwenden.

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

Der Metabolismus der Estrogene und Gestagene kann durch die gleichzeitige Anwendung von Substanzen 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 der Estrogene und Gestagene induzieren.

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

Der Bedarf an oralen Antidiabetika oder Insulin kann infolge einer Beeinflussung der Glucosetoleranz verändert sein.

Einige Labortests können durch Estrogene beeinflusst werden, z. B. Untersuchungen der Schilddrüsenfunktion (siehe Abschnitt 4.4) oder der Glucosetoleranztest.

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Östronara ist in der Schwangerschaft nicht indiziert. Vor Beginn der Behandlung ist eine Schwangerschaft auszuschließen. Wenn es während der Behandlung mit Östronara zur Schwangerschaft kommt, sollte die Behandlung sofort abgebrochen werden.

Die klinischen Daten aus einer begrenzten Zahl exponierter Schwangerschaften zeigen keine unerwünschten Wirkungen von Estradiol auf den Fetus.

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

##### Stillzeit

Östronara ist in der Stillzeit nicht indiziert.

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

Östronara hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien mit Östronara sehr häufig (bei mehr als 10% der behandelten Patientinnen) beobachteten Nebenwirkungen waren Brustbeschwerden, vaginale Blutungen, Völlegefühl, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit und Depressionen.

Alle weiteren Nebenwirkungen, die in klinischen Studien beobachtet wurden und die möglicherweise mit der Behandlung in Zusammenhang stehen, sind in der Tabelle 1 aufgeführt.

Weitere Nebenwirkungen können während der Behandlung mit Östronara auftreten:

#### Leber- und Gallenerkrankungen

Gutartige und bösartige Lebertumoren (selten), in Einzelfällen mit lebensgefährlichen Blutungen in die Bauchhöhle. Wenn starke Oberbauchbeschwerden, eine Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominalen Blutung auftreten, sollte ein Lebertumor in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden.

#### 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 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 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

Tabelle 1

Organsystem-Klasse	Häufig > 1/100, < 1/10	Gelegentlich > 1/1.000, < 1/100	Selten > 1/10.000, < 1/1.000
Erkrankungen des Immunsystems			allergische Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitzunahme	
Psychiatrische Erkrankungen		Angstgefühl	Veränderungen der Libido
Erkrankungen des Nervensystems		Migräne, Benommenheit	
Gefäßerkrankungen	Thrombophlebitis		Herzklopfen, Thrombose, Herzinfarkt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	abdominale Schmerzen	Dyspepsie, Erbrechen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschläge, Chloasma	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Beinkrämpfe		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustvergrößerung, Durchbruch- bzw. Schmierblutungen		
Allgemeine Erkrankungen		Ödeme	
Untersuchungen	Gewichtszunahme		

Risiko vermieden werden. In der Million Women Study war nach 5-jähriger Anwendung einer kombinierten HRT (sequentiell oder kontinuierlich) das Risiko eines Endometriumkarzinoms nicht erhöht (RR 1,0 (95 % KI 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-Jahres-Zeitraum etwa 2 Fälle von Ovarialkarzinom pro 2000 Frauen diagnostiziert.

#### Venöse Thromboembolien

Das Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie (VTE), z. B. einer Thrombose der tiefen Bein- bzw. Beckenvenen oder einer Lungenembolie, ist bei einer HRT um das 1,3–3fache 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 in Tabelle 4 auf Seite 4 dargestellt:

#### 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 auf Seite 4.

Im Zusammenhang mit einer Estrogen-/Gestagen-Behandlung wurden weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen beobachtet:

- Erkrankungen der Gallenblase;
- Haut- und Unterhauterkrankungen: Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura;
- wahrscheinliche Demenz bei Frauen im Alter von 65 Jahren (siehe Abschnitt 4.4).

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer

**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

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

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

**Tabelle 3: WHI-Studien in 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)

\* 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 unbehandelten Frauen.

**Tabelle 4: WHI-Studien – zusätzliches Risiko für VTE nach 5-jähriger HRT**

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placeboarm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Relatives Risiko (95 % KI)	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren
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-Anwendung**

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

\* Es wurde nicht zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall unterschieden.



Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de), anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

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

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung  
Eine evtl. notwendige Behandlung sollte sich an den Symptomen orientieren.

### 5. Pharmakologische Eigenschaften

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:  
Gestagene und Estrogene, Sequenzialpräparate

ATC-Code: G03F B09

##### Estradiol/Estradiolvalerat

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

Estrogene beugen dem Verlust an Knochenmasse nach der Menopause oder nach der Ovariectomie vor.

##### Levonorgestrel

Da Estrogene das Endometriumwachstum fördern, erhöht die ungehinderte Estrogen-gabe 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 durch den Estrogenmangel verursachten Symptome und Beeinflussung der Blutungen

Eine Linderung der Wechseljahresbeschwerden wurde in den ersten Wochen der Behandlung erreicht.

Östronara ist ein Sequenzpräparat zur Hormonersatztherapie. Über einen Behandlungszyklus von 28 Tagen werden durchgehend 2 mg Estradiolvalerat täglich eingenommen, an den letzten 12 Einnahmetagen wird die Estrogendosis mit 0,075 mg des Gestagens Levonorgestrel täglich kombiniert. Dadurch resultieren periodische Blutungen am Ende der Gestagenphase.

- Osteoporoseprävention

Estrogenmangel in der Menopause geht mit einem erhöhten Knochenumsatz und einem Verlust an Knochenmasse einher.

Die Wirkung von Estrogenen auf die Knochendichte ist dosisabhängig. Der Schutz ist offenbar so lange wirksam, wie die Behandlung fortgesetzt wird. Nach Beendigung der HRT ist der Verlust an Knochen-

masse dem unbehandelten Frauen vergleichbar.

Aus der WHI-Studie und Metaanalysen weiterer Studien geht hervor, dass die aktuelle Anwendung einer HRT, allein oder in Kombination mit einem Gestagen, bei überwiegend gesunden Frauen das Risiko von Hüft-, Wirbelkörper- oder sonstigen osteoporotischen Frakturen reduziert. Eine HRT könnte auch Frakturen bei Frauen mit geringer Knochendichte und/oder nachgewiesener Osteoporose vorbeugen, hierfür liegen jedoch nur begrenzte Erkenntnisse vor.

Nach 2 Behandlungsjahren mit Östronara betrug der Anstieg der Knochendichte (*bone mineral density/BMD*) im Lendenbereich der Wirbelsäule 3–6 %.

Östronara wirkte sich auch auf die BMD der Hüfte aus. Der Anstieg nach 2 Jahren betrug 4 % am Oberschenkelhals und 2 % an der ganzen Hüfte.

#### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

##### Estradiolvalerat

Estradiolvalerat wird rasch und vollständig resorbiert. Während der Resorption und der ersten Leberpassage wird der Steroidester in Estradiol und Valeriansäure gespalten. Estradiol wird gleichzeitig zu einem hohen Anteil weiter metabolisiert zu Estradiolkonjugaten, Estron und Estronkonjugaten. Die pharmakologisch wirksamsten Metaboliten sind Estradiol und Estron. Nach oraler Gabe von 1 überzogenen Tablette Östronara werden Maximalkonzentrationen von 25 pg/ml Estradiol und 180 pg/ml Estron nach 5–7 Stunden erreicht. Ein weiterer, estrogen wirksamer Metabolit ist das Estron, das etwa 10–12fach höhere Konzentrationen als das Estradiol erreicht. Die Konzentrationen der Konjugate des Estrons liegen wiederum noch etwa 5fach über denen des freien Estrons. Der Hauptmetabolit des Estradiolvalerats, das Estradiol, wird sehr rasch metabolisiert. Die metabolische Clearance beträgt etwa 30 ml/min/kg. Nach oraler Gabe von 4 mg betrug die Halbwertszeit des Konzentrationsabfalls im Plasma etwa 13 Stunden.

Estradiol bindet zu ca. 97 % an die Serumproteine, wobei etwa 35 % auch spezifisch an das SHBG gebunden vorliegen.

Estradiolvalerat wird nicht unverändert ausgeschieden. Die Metaboliten des Estradiols werden mit einer Halbwertszeit von etwa 1 Tag im Verhältnis 9 : 1 über die Niere und Galle eliminiert.

Nach täglich wiederholter Einnahme ist mit keiner nennenswerten Kumulation von Estradiol, Estron oder Estronkonjugaten zu rechnen. Die Plasmaspiegel werden sich gegenüber der Einmalgabe um etwa 50 % (Gleichgewichtszustand) erhöhen.

##### Levonorgestrel

Levonorgestrel wird rasch und vollständig resorbiert. 1,3 Stunden nach Gabe von 1 überzogenen Tablette Östronara wurden maximale Serumspiegel von 1,9 ng/ml gemessen. Nachfolgend sinken die Wirkstoffkonzentrationen in zwei Phasen mit Halbwertszeiten von 0,5 Stunden und etwa

20 Stunden ab. Die metabolische Clearance aus Plasma beträgt etwa 1,5 ml/min/kg. Levonorgestrel wird nicht unverändert ausgeschieden, sondern in Form von Metaboliten zu fast gleichen Teilen über die Niere und Galle eliminiert. Die Biotransformation verläuft über die bekannten Wege des Steroidmetabolismus. Pharmakologisch wirksame Stoffwechselprodukte sind nicht bekannt.

Levonorgestrel wird an Serumalbumin und SHBG (sex hormone binding globulin) gebunden. Nur etwa 1,5 % der jeweiligen Gesamtkonzentration liegen in ungebundener Form vor, ca. 65 % sind an das SHBG gebunden. Die relativen Anteile (frei, Albuminbindung, SHBG-Bindung) hängen von der Konzentration des SHBG ab. Nach Induktion des Bindungsproteins erhöhen sich die SHBG-Bindungsanteile, und der freie Anteil sowie der an Albumin gebundene Anteil sinken ab.

Nach täglich wiederholter Einnahme kumuliert Levonorgestrel etwa um den Faktor 2. Der Gleichgewichtszustand wird nach 3–4 Tagen erreicht. Die Pharmakokinetik von Levonorgestrel ist abhängig von der Konzentration des SHBG im Plasma. Bei Einnahme von Östronara steigt der SHBG-Spiegel um etwa 40 % während der Estrogenphase an und bleibt nachfolgend konstant oder sinkt leicht.

##### Bioverfügbarkeit

Die absolute Bioverfügbarkeit von Estradiol aus Estradiolvalerat liegt mit 3 % der Dosis im gleichen Bereich wie die nach oraler Gabe von Estradiol (5 %).

Die absolute Bioverfügbarkeit von Levonorgestrel beträgt nahezu 100 %. Die relative Bioverfügbarkeit, die gegen eine wässrige mikrokristalline Suspension untersucht wurde, war vollständig.

#### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Wegen der ausgeprägten Unterschiede zwischen den Versuchstierarten untereinander sowie im Verhältnis zum Menschen besitzen tierexperimentelle Untersuchungsergebnisse mit Estrogenen und Gestagenen nur einen beschränkten prädiktiven Wert für die Anwendung beim Menschen.

Frauen sind vor allem in der Schwangerschaft hohen Estrogen- und Gestagenkonzentrationen ausgesetzt, ohne dass sie unter toxischen Erscheinungen leiden.

##### Akute und chronische Toxizität

Die akute Toxizität von Estradiolvalerat und Levonorgestrel nach oraler Aufnahme ist gering.

Aus Studien zur Toxizität nach wiederholter Gabe von Estradiolvalerat und anderen Estrogenen ist eine Reihe von Befunden bekannt, u. a. erhöhte Mortalität, hämatologische Störungen, Gewichtsabnahme der Gonaden, Hypophysentumoren, die nach bisherigen Erfahrungen nicht prädiktiv für die klinische Therapie sind.

Nach oraler Gabe von Gestagenen wie Levonorgestrel wurden tierexperimentell – insbesondere bei Hunden – Erhöhungen des Blutzuckers, Verminderungen der Glukosetoleranz, Insulinresistenz bis hin zur Entwicklung eines Diabetes beschrieben.

Ebenso wurden Verminderungen des Serumcholesterins und der Triglyceride tierexperimentell mit Levonorgestrel und anderen Gestagenen beobachtet.

Mit der Kombination von Estradiolvalerat und Levonorgestrel sind keine Studien zur Toxizität nach wiederholter Verabreichung bekannt, für die Risikoabschätzung bedeutsame Wechselwirkungen sind jedoch nicht zu erwarten.

#### Reproduktionstoxizität

Bei subkutaner oder intramuskulärer Verabreichung hat Estradiolvalerat bereits in relativ geringer Dosierung einen embryolethalen Effekt. Bei Ratten sind embryotoxische Wirkungen (Wachstumsretardierung) beobachtet worden. Über Missbildungen des Urogenitaltraktes nach Gabe von Estradiol an Ratten am Tag 19 p.c. wurde ebenfalls berichtet.

Nach subkutaner Gabe von Estradiol post partum entwickelten sich bei Mäusen später vaginale bzw. uterine Tumoren.

Geringe Erfahrungen mit der Anwendung von Estradiol beim Menschen während Schwangerschaft und Stillzeit ergaben bislang keine Hinweise auf Fehlbildungen.

Bei Ratten wurde nach s.c.-Verabreichung von 0,03–10 mg dl-Norgestrel vom 15. oder 17. bis zum 20. Tag der Trächtigkeit eine dosisabhängige Verlängerung des Anogenitalabstandes weiblicher Feten beobachtet. Nach s.c.-Gabe an trächtige Ratten wurden ab 0,4 mg/kg Levonorgestrel Virilisierungsercheinungen weiblicher Rattenfeten berichtet. Die virilisierenden Eigenschaften von 19-Nortestosteronen wie Norgestrel und Norethisteron werden auf ihre androgene Teilwirkung zurückgeführt. Fälle von weiblichem Pseudohermaphroditismus wurden auch nach Gestagen-Applikation in der Schwangerschaft beim Menschen berichtet. Teratogene Effekte an anderen Organsystemen sind mit Sexualsteroiden jedoch nicht zu erwarten.

Nach oraler Gabe von Levonorgestrel wurde eine erhöhte Fruchtresorption bei Ratten ab 25 mg/kg und bei Mäusen ab 0,1 mg/kg beobachtet, die Fertilität war ebenfalls eingeschränkt. Dosen bis 60 µg/kg hatten keinen Einfluss auf die Resorptionsrate, die Aufzucht, die Entwicklung und Fortpflanzungsfähigkeit der F<sub>1</sub>- und F<sub>2</sub>-Generation.

Levonorgestrel wird bei Frauen in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden.

Reproduktionstoxikologische Untersuchungen mit der Kombination beider Wirkstoffe liegen nicht vor. Es liegen keine Erfahrungen beim Menschen mit der Anwendung der Kombination beider Wirkstoffe in Schwangerschaft und Stillzeit vor. Die Anwendung von Östronara bei Frauen im reproduktionsfähigen Alter ist nicht vorgesehen.

#### Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Die Mehrzahl der Untersuchungen zur Mutagenität von Estradiol verlief negativ. Aus einigen Tests gibt es bei Verwendung hoher Konzentrationen Hinweise auf eine Induktion von Chromosomenmutationen (Aneuploidie und strukturelle Veränderungen). In In-vitro-Tests zum Nachweis krebserregender Wir-

kungen induzierte Estradiol Zelltransformationen. Es ist unklar, inwieweit diese Wirkungen zu der im Tierversuch beobachteten Tumorigenität beitragen.

Bisherige In-vivo- und In-vitro-Untersuchungen lassen keine relevanten mutagenen oder sonstigen genotoxischen Eigenschaften von Levonorgestrel erkennen.

In 2-Jahres-Studien mit oraler Gabe von Estradiolvalerat wurden bei Ratten vermehrt Hypophysenadenome sowie benigne und maligne Mammatumoren beobachtet.

Allgemein vermehren Estradiol und seine Ester die Häufigkeit von Hypophysen- und Mammatumoren bei Ratten und Mäusen, von Nierentumoren bei Hamstern sowie uro-genitalen testikulären und lymphoiden Tumoren bei Mäusen. Mit Estradiolestern wurde tierexperimentell ebenfalls eine promovierende Wirkung auf chemisch induzierte Lebertumoren gefunden.

Nach oraler Gabe hoher Dosen von dl-Norgestrel an Versuchstiere ist eine geringe Zunahme von Hypophysentumoren bei Ratten beobachtet worden. Ebenso war die Rate an Lebertumoren bei männlichen Ratten nach oraler Gabe von dl-Norgestrel erhöht. Für 19-Nortestosterone wie Levonorgestrel wurde in vitro eine Estrogenrezeptorvermittelte Stimulation des proliferativen Wachstums menschlicher Brustkrebszellen dargestellt.

Die Möglichkeit, dass die länger dauernde Einnahme von Estrogenen auch beim Menschen mit einem erhöhten tumorigenen Risiko einhergeht, ist in Betracht zu ziehen, während eine tumorogene Wirkung von Gestagenen wie Levonorgestrel beim Menschen nicht sicher belegt ist. Eine Vermehrung der Häufigkeit von Endometriumkarzinomen bei Frauen mit Uterus durch Estrogengabe ist heute unumstritten. Daneben kann die länger dauernde Einnahme von Estrogenen mit einem erhöhten Risiko bezüglich der Entwicklung eines malignen Tumors der Brustdrüse verbunden sein.

Mit der Kombination von Estradiolvalerat und Levonorgestrel sind keine Untersuchungen zum tumorigenen Potential bekannt. Die Kombination von Estradiolvalerat und Levonorgestrel ist im Wesentlichen darin begründet, das bei alleiniger Estrogensubstitution vermehrte Vorkommen von Endometriumkarzinomen zu verhindern.

## 6. Pharmazeutische Angaben

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Calciumcarbonat, Eisen(III)-hydroxid-oxid·H<sub>2</sub>O, Eisen(III)-oxid, Glycerol 85 %, Lactose-Monohydrat, Macrogol 6000, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Maisstärke, Montanglycolwachs, Povidon 25, Povidon 700, Sucrose, Talkum, Titandioxid.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blister  
Kalenderpackungen mit 28 überzogenen Tabletten (16 weiße, 12 rosa überzogene Tabletten)  
Kalenderpackungen mit 3 × 28 überzogenen Tabletten

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. Inhaber der Zulassung

DR. KADE/BESINS Pharma GmbH  
Rigistraße 2  
12277 Berlin  
Telefon: (030) 720 82-0  
Telefax: (030) 720 82-456  
E-Mail: info@kade-besins.de

## 8. Zulassungsnummer

34110.00.00

## 9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

04.12.1995/22.07.2013

## 10. Stand der Informationen

März 2016

## 11. Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt