

**1. Bezeichnung des Arzneimittels****ESTREVA® 0,1 % Gel****2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

1 g Gel enthält 1,0325 mg Estradiolhemihydrat, entsprechend 1,0000 mg wasserfreiem Estradiol

Jede Einzeldosis entspricht 0,5 g Gel d. h. 0,5 mg Estradiol (entsprechend 0,516 mg Estradiolhemihydrat).

Sonstiger Bestandteil:  
Propylenglykol (6,0 mg)

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. Darreichungsform**

Gel  
Durchsichtiges und geruchloses Gel

**4. Klinische Angaben****4.1 Anwendungsgebiete**

Zur Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei Estrogenmangelsymptomen bei Frauen in der Postmenopause.

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

**4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

ESTREVA 0,1 % Gel ist in einem Dosierspender mit Dosierpumpe im Handel.

Bei Anbruch eines neuen Dosierspenders kann ein Vorpumpen erforderlich sein. Die erste Dosis könnte daher ungenau sein und sollte verworfen werden.

Jeder Pumpenhub besteht aus 0,5 g Gel, entsprechend 0,5 mg Estradiol.

Die durchschnittliche Dosis beträgt 1,5 g Gel pro Tag, entsprechend 3 Einzeldosen/ Pumpenhüben, über 24 bis 28 Tage.

Die Anfangsdosierung beträgt 0,5 g Gel pro Tag über 24 bis 28 Tage.

Die Dosierung kann an die persönlichen Bedürfnisse der Patientin angepasst werden.

Die individuelle Dosierung kann zwischen 0,5 g bis 3 g Gel pro Tag liegen.

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

Bei Frauen mit intaktem Uterus ist die zusätzliche Gabe eines Gestagens über mindestens 12–14 Tage pro Zyklus erforderlich, um einer durch Estrogen induzierten Endometriumhyperplasie vorzubeugen. Für weitere detaillierte Informationen siehe Abschnitt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung – Endometriumhyperplasie.“

Außer bei einer vorangegangenen Diagnose einer Endometriose wird die zusätzliche Gabe eines Gestagens bei hysterektomierten Frauen nicht empfohlen.

Zwei Therapieregime sind möglich:

**1. Zyklisch:**

Für 24- bis 28-tägige Anwendung, gefolgt von einer 2- bis 7-tägigen anwendungsfreien Zeit. Bei nicht-hysterektomierten Frauen muss zusätzlich ein Gestagen mindestens an den letzten 12 Tagen der Estradiolbehandlung verabreicht werden. Eine Entzugsblutung kann dabei vorkommen.

**2. Kontinuierlich:**

Ohne anwendungsfreie Zeit. Bei nicht-hysterektomierten Frauen muss das Gestagen mindestens an 12 Tagen des Monats verabreicht werden. Beim Absetzen der Gestagengabe kann eine Entzugsblutung vorkommen.

In Fällen von verstärkten Symptomen eines Estrogenmangels während des anwendungsfreien Zeitraums kann eine kontinuierliche, nicht-zyklische Behandlung angeraten sein.

Die Behandlungsfläche sollte 2mal so groß wie eine Hand sein. Das Gel wird von der Patientin auf die saubere, trockene und intakte Haut aufgetragen, vorzugsweise nach dem Waschen morgens oder abends, auf Bauch, Oberschenkel, Arme oder Schultern. Das Gel sollte nicht auf die Brust oder auf Schleimhäute aufgetragen werden. Kontakt mit den Augen sollte vermieden werden. Einmassieren ist überflüssig, jedoch sollte mit dem Ankleiden ungefähr 2 Minuten gewartet werden. Das Gel verursacht keine Flecken. Nach dem Auftragen sollte man sich die Hände waschen.

Das Auslassen einer Dosis kann die Wahrscheinlichkeit einer Durchbruchblutung oder Schmierblutung erhöhen.

**4.3 Gegenanzeigen**

- bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht;
- estrogenabhängiger maligner Tumor bzw. ein entsprechender Verdacht (z. B. 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 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“);
- bestehende oder erst kurze Zeit zurückliegende arterielle thromboembolische Erkrankungen (z. B. Angina pectoris, Myokardinfarkt);
- akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die relevanten Leberenzym-Werte nicht normalisiert haben;
- bekannte Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile;
- Porphyrie.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Eine HRT sollte nur zur Behandlung solcher postmenopausaler Beschwerden begon-

nen 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 der Behandlung der prämenopausalen 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 Behandlung werden regelmäßige Kontrolluntersuchungen empfohlen, die sich in Häufigkeit und Art nach der individuellen Risikosituation der Frau richten.

Die Frauen sollten darüber aufgeklärt werden, welche Veränderungen der Brüste sie dem Arzt mitteilen müssen (siehe „Brustkrebs“ weiter unten). Die Untersuchungen, einschließlich geeigneter bildgebender Verfahren wie z. B. Mammographie, sind entsprechend der gegenwärtig üblichen Vorsorgepraxis und den klinischen Notwendigkeiten der einzelnen Frau durchzuführen.

**Situationen, die eine Überwachung erfordern**

Die Patientinnen sollten engmaschig überwacht werden, wenn eine der folgenden Situationen bzw. Erkrankungen vorliegt oder früher vorlag bzw. sich während einer Schwangerschaft oder einer zurückliegenden Hormonbehandlung verschlechtert hat. Es sollte in Betracht gezogen werden, dass diese Situationen unter einer Therapie mit ESTREVA 0,1 % Gel erneut auftreten oder sich verschlechtern können:

- Leiomyom (Uterusmyom) oder Endometriose;
- Risikofaktoren für Thromboembolien (siehe unten);
- Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumore, z. B. Auftreten von Mammakarzinom bei Verwandten 1. Grades;
- Hypertonie;
- Lebererkrankungen (z. B. Leberadenom);
- Diabetes mellitus mit oder ohne Beteiligung der Gefäße;
- Cholelithiasis;
- Migräne oder (schwere) Kopfschmerzen;
- Systemischer Lupus 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 bei einer längerfristigen Estrogen-Monotherapie das Risiko für Endometriumhyperplasie und -karzinom erhöht. In Abhängigkeit von der Behandlungsdauer und der Estrogendosis erhöht sich das Endometriumkarzinomrisiko bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie um den Faktor 2 bis 12 gegenüber Nicht-Anwenderinnen (siehe Abschnitt „Nebenwirkungen“). Nach Beendigung der Therapie 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 kontinuierlich kombinierte Estrogen-Gestagen-Behandlung von Frauen mit intaktem Uterus kompensiert das zusätzliche Risiko, das von der Estrogen-Monotherapie ausgeht.
- Für Dosierungen von mehr als 2 mg oralem Estradiol bzw. mehr als 0,625 mg equinen konjugierten Estrogenen und für Estrogen-Pflaster mit einer Wirkstoff-Freisetzung von mehr als 50 µg/Tag ist nicht gezeigt worden, dass die endometriale Sicherheit durch Zugabe eines Gestagens gewährleistet ist.
- Durchbruch- und Schmierblutungen können während der ersten Monate der Behandlung auftreten. Wenn solche Blutungen einige Zeit später im Verlauf der Therapie auftreten oder nach Therapieende anhalten, muss die Ursache ermittelt und u.U. eine Biopsie des Endometriums durchgeführt werden, um eine maligne Erkrankung des Endometriums auszuschließen.
- Ungehinderte Estrogenstimulation kann zu einer prä-malignen oder malignen Transformation residualer Endometrioseherde führen. Daher sollte in Betracht gezogen werden, in den Fällen ein Gestagen zusätzlich zur Estrogensubstitutionstherapie zu geben, in denen auf Grund einer Endometriose eine Hysterektomie vorgenommen wurde und bei denen eine residuale Endometriose vorliegt.

#### Brustkrebs

Die vorliegenden Erkenntnisse weisen auf ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen hin, die Estrogen-Gestagen-Kombinationen im Rahmen einer HRT anwenden. Dieses Risiko ist abhängig von der Dauer der HRT und besteht möglicherweise auch bei der Anwendung einer Estrogen-Monotherapie.

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 „Nebenwirkungen“).

#### 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 „Nebenwirkungen“).

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.

#### Ovarialkarzinom

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

#### Venöse Thromboembolie

- Eine HRT ist mit einem 1,3- bis 3-fach erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) verbunden, v.a. für tiefe Venenthrombosen oder Lungenembolien. Im ersten Jahr einer HRT ist das Auftreten einer VTE wahrscheinlicher als später (siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“).
- 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 getroffen werden. Bei längerer Immobilisierung nach einer elektiven 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 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).

- Patientinnen mit bekannter Thrombophilie haben ein erhöhtes VTE-Risiko. Eine HRT kann dieses Risiko erhöhen und ist daher bei diesen Patientinnen kontraindiziert.
- 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 Behandlung mit Estradiol kontraindiziert.

#### 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 bestehende 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 gesunden Frauen kurz nach der Menopause 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.

#### Ischämischer Schlaganfall

- Die kombinierte Behandlung mit Estrogen und Gestagen und die Estrogen-Monotherapie sind mit einem bis zu 1,5-fach 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 „Nebenwirkungen“).

#### 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 Globulin (TBG), wodurch es zu einem Anstieg des gesamten zirkulierenden Schilddrüsenhormons kommt, was anhand des protein-gebundenen 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.

#### Mögliche Estradiolübertragung

Wenn keine Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, kann das Estradiol Gel durch engen Hautkontakt auf andere Personen übertragen werden. Die folgenden Vorsichtsmaßnahmen werden empfohlen:

- Für die Patientin:
  - Nach Auftragen des Geles die Hände mit Seife waschen
  - Sobald das Gel nach dem Auftragen abgetrocknet ist, die Stelle mit Kleidung bedecken
  - Duschen vor Situationen, in denen Hautkontakt erwartet wird
- Für Personen, die nicht mit ESTREVA 0,1 % Gel behandelt werden:
  - Im Falle des Kontaktes mit einer Auftragsstelle, die nicht abgewaschen oder mit Bekleidung bedeckt war, sollte die eigene Hautstelle, auf die möglicherweise Estradiol übertragen wurde, mit Seife und Wasser abgewaschen werden.

#### Hilfsstoffe, die eine Auswirkung oder einen Effekt ausüben:

Propylenglycol kann Hautreizungen hervorrufen.

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

Der Metabolismus der Estrogene kann durch die gleichzeitige Anwendung von Substanzen verstärkt werden, die Arzneimittel-metabolisierende Enzyme, vor allem die Cytochrom-P450-Enzyme, induzieren. Zu diesen Substanzen gehören u.a. Antikonvulsiva (z.B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) und Antiinfektiva (z.B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz). Ritonavir und Nelfinavir haben, wenn sie zeitgleich mit Steroidhormonen angewandt werden, enzymstimulierende Eigenschaften, obwohl sie eigentlich als starke Enzymhemmer bekannt sind.

Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können den Metabolismus der Estrogene induzieren.

Bei der transdermalen Anwendung wird der First-Pass-Effekt in der Leber umgangen, so dass transdermal angewandte Estro-

gene möglicherweise weniger stark als oral gegebene Hormone durch Enzyminduktoren beeinträchtigt werden.

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

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft:

ESTREVA 0,1 % Gel ist in der Schwangerschaft nicht indiziert. Wenn es während der Behandlung mit ESTREVA 0,1 % Gel zur Schwangerschaft kommt, sollte die Behandlung sofort abgebrochen werden. Die meisten zurzeit vorliegenden epidemiologischen Studien, die hinsichtlich einer unbeabsichtigten Estrogenexposition des Fötus relevant sind, zeigen keine teratogenen oder fötotoxischen Wirkungen.

##### Stillzeit:

ESTREVA 0,1 % Gel ist in der Stillzeit nicht indiziert.

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

Es sind keine Studien hinsichtlich der Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt worden.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Schwerwiegende Nebenwirkungen, die mit einer Hormonersatztherapie assoziiert sind, werden auch im Abschnitt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ genannt.

#### Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen

Die unten stehende Tabelle 1 listet alle unerwünschten Wirkungen, sortiert nach MedDRA Systemorganklasse (MedDRA

Tabelle 1

Systemorganklasse	Häufig ≥ 1/100; < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1000; < 1/100	Selten ≥ 1/10.000; < 1/1000
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gewichtszu- oder -abnahme		
Psychiatrische Erkrankungen		Depressive Verstimmung	Ängstlichkeit, verstärkte oder verminderte Libido
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel	Migräne
Augenerkrankungen		Sehstörungen	Kontaktlinsenunverträglichkeit
Herzkrankungen		Palpitationen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen, Übelkeit	Dyspepsie	Blähungen, Erbrechen
Erkrankungen der Haut- und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag, Pruritus	Erythema nodosum, Urtikaria	Hirsutismus, Akne
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Muskelkrämpfe
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	uterine/vaginale Haemorrhagie einschließlich Schmierblutungen	Schmerzen in den Brüsten, Empfindlichkeit der Brüste	Dysmenorrhoe, vaginaler Ausfluss, dem prämenstruellen Syndrom vergleichbare Beschwerden, Vergrößerung der Brüste
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ödeme	Müdigkeit

SOCs) auf, die während einer Hormonersatztherapie (HRT) von Patientinnen berichtet wurden.

Der am besten geeignete MedDRA Begriff wird verwendet, um eine bestimmte Reaktion und deren Synonyme sowie verwandte Erkrankungen zu beschreiben.

#### Brustkrebs

- Bei Frauen, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie über mehr als 5 Jahre durchgeführt hatten, war das Risiko für eine Brustkrebsdiagnose bis zu 2-fach 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 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).
- Die Ergebnisse der größten randomisierten, placebokontrollierten Studie (WHI-Studie) und der größten epidemiologischen Studie (MWS) sind nachfolgend dargestellt:

Siehe Tabellen 2 und 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 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). 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 war nach 5-jähriger Anwendung einer kombinierten HRT (sequentiell oder kontinuierlich) das Risiko eines Endometriumkarzinoms nicht erhöht (RR 1,0 (0,8–1,2)).

#### Ovarialkarzinom

Langzeitanwendung von Estrogen-Monarzneimitteln und von Estrogen-Gestagen-Kombinationsarzneimitteln zur HRT ist mit einem geringfügig erhöhten Ovarialkarzinom-Risiko verbunden. Die Million Women Study ergab nach 5 Jahren HRT einen zusätzlichen 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- bis 3-fache erhöht. Ein solches Ereignis ist während des ersten Be-

Tabelle 2

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

Altersgruppe (Jahre)	Zusätzliche Fälle bei 1.000 Nicht-anwenderinnen nach 5 Jahren*	Relatives Risiko#	Zusätzliche Fälle bei 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 5 Jahren (95 % CI)
<b>Estrogen-Monotherapie</b>			
50–65	9–12	1,2	1–2 (0–3)
<b>Estrogen-Gestagen-Kombinationstherapie</b>			
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.

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 % CI)#	Zusätzliche Fälle bei 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 5 Jahren (95 % CI)
<b>Estrogen-Monotherapie (CEE)</b>			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	–4 (–6–0)*
<b>Estrogen &amp; Gestagen (CEE + MPA)#</b>			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)

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

# Bei Beschränkung der Auswertung auf Frauen, die vor der Studie keine HRT angewendet hatten, erschien das Risiko während der ersten 5 Behandlungsjahre nicht erhöht: Nach 5 Jahren war das Risiko höher als bei unbehandelten Frauen.

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 % CI)	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 5 Jahren
<b>Orale Estrogen-Monotherapie*</b>			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (–3–10)
<b>Kombinierte orale Estrogen-Gestagen-Therapie</b>			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

\* Studie bei Frauen ohne Uterus

handlungsjahres wahrscheinlicher als in den Folgejahren der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). 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 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

#### Schlaganfall

Die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie oder einer kombinierten Estrogen-Gestagen-Therapie ist verbunden mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten Risiko für einen ischaemischen Schlaganfall. Das Risiko für einen haemorrhagischen 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 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Siehe Tabelle 5 auf Seite 5



Tabelle 5

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

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placeboarm über 5 Jahre	Relatives Risiko (95 % CI)	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 ischaemischem und haemorrhagischem Schlaganfall unterschieden.

In Zusammenhang mit einer Estrogen-Ges-  
tagen-Behandlung wurden weitere uner-  
wünschte Arzneimittelwirkungen berichtet:

- Erkrankung der Gallenblase;
- Haut- und Unterhauterkrankungen: Chloasma, Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura;
- wahrscheinliche Demenz bei Frauen im Alter von über 65 Jahren (siehe Abschnitt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

**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](http://www.bfarm.de)  
anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Studien zur akuten Toxizität zeigten kein Risiko für akut auftretende Nebenwirkungen bei versehentlicher Einnahme einer vielfachen therapeutischen Tagesdosis.

Eine Überdosierung bei transdermaler Applikation ist unwahrscheinlich. Übelkeit, Erbrechen und Abbruchblutungen können bei einigen Frauen auftreten. Es gibt kein spezielles Antidot und die Behandlung sollte sich an den Symptomen orientieren.

**5. Pharmakologische Eigenschaften****5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

ATC-Code: G03CA03

Pharmakotherapeutische Gruppe: Estrogene (Urogenitalsystem und Sexualhormone)  
Natürliches Estrogen mit transdermaler Verabreichung

Der aktive Wirkstoff, das synthetische 17 $\beta$ -Estradiol ist chemisch und biologisch mit dem körpereigenen menschlichen Estradiol identisch. Es gleicht den Verlust der Estrogenproduktion bei menopausalen Frauen aus und behebt die menopausalen Symptome.

Informationen aus klinischen Studien:

Die Anwendung von ESTREVA 0,1 % Gel bewirkt einen schnellen Rückgang von Hitzewallungen. Dies konnte in den ersten

Wochen der Behandlung nachgewiesen werden.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

In einer pharmakokinetischen Studie bewirkte die Applikation einer Einzeldosis von 1,5 g ESTREVA 0,1 % Gel (1,5 mg Estradiol) auf 400 cm<sup>2</sup> Bauchhaut die kontinuierliche Erhöhung der Estradiolwerte im Serum, die nach einmaliger Anwendung einen mittleren maximalen Konzentrationswert von 40 pg/ml erreichten. Bei wiederholter Anwendung der gleichen Dosis auf der gleichen Fläche wurde das „Steady-state-Gleichgewicht“ nach 4 Tagen erreicht. 24 Stunden nach der letzten Anwendung lagen die mittleren Spiegel bei 40 pg/ml, und der mittlere Maximalwert lag am 22. Tag bei 70 pg/ml.

Die wiederholte Anwendung von 3 g ESTREVA 0,1 % Gel bewirkte eine Verdoppelung der mit 1,5 g Gel beobachteten AUC.

Die Bioverfügbarkeit des transdermal applizierten Estradiols hängt vom jeweiligen Anwendungsort ab und unterliegt interindividuellen Schwankungen, daher muss die Dosierung abhängig von der jeweiligen klinischen Symptomatik individuell angepasst werden.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Die akute Toxizität von Estrogenen ist gering. Wegen der ausgeprägten Unterschiede zwischen den Versuchstierarten untereinander sowie im Verhältnis zum Menschen 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 embryonalen Effekt; Missbildungen des Urogenitaltrakts und Feminisierung männlicher Feten wurden beobachtet.

Präklinische Daten aus konventionellen Studien zur chronischen Toxizität, Genotoxizität und zum karzinogenen Potential haben die erwarteten estrogenen Wirkungen gezeigt.

Das Fertigarzneimittel kann zu milden Hautirritationen und Augenreizungen führen. Es zeigt an sich bei wiederholter Anwendung eine gute Verträglichkeit ohne Hypersensibilisierung.

**6. Pharmazeutische Angaben****6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Ethanol 96 %, Gereinigtes Wasser, Propylenglycol, Diethylenglycolmonoethylether (Transcutol®), Carbomer® (Carbopol 1382), Trolamin, Natriumedetat (Ph. Eur.).

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Keine besonderen Lagerungsbedingungen

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Aluminiumbeutel in einer opak-weißen Polypropylenflasche, Inhalt 50 g Gel mit Dosierpumpe.

Originalpackungen mit:  
50 g Gel  
150 g (3 × 50 g) Gel

Unverkäufliches Muster mit 50 g Gel

Die Dosierpumpe gibt Einzeldosen von 0,5 g Gel ab, die 0,5 mg Estradiol enthalten.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. Inhaber der Zulassung**

Mylan Healthcare GmbH  
Freundallee 9A  
30173 Hannover  
Tel.-Nr.: 0511/6750-2400  
Fax-Nr.: 0511/6750-3120  
E-Mail: [mylan.healthcare@mylan.com](mailto:mylan.healthcare@mylan.com)

**8. Zulassungsnummer(n)**

43905.00.00

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

09.04.1999/21.07.2011

**10. Stand der Information**

10/2015

**11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt