

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Sisare® Tabletten
2,0 mg Estradiolvalerat weiße Tablette
2,0 mg Estradiolvalerat, 10,0 mg Medroxy-
progesteronacetat blaue Tablette

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Monatspackung besteht aus 11 weißen und 10 blauen Tabletten.

Wirkstoffe:

1 weiße Tablette enthält:
Estradiolvalerat 2,0 mg.

1 blaue Tablette enthält:
Estradiolvalerat 2,0 mg,
Medroxyprogesteronacetat 10,0 mg.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Lactose-Monohydrat
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette

Weißer Tablette: weiße oder fast weiße Tablette, rund, konvex, unbeschichtet, beschriftet mit D, Durchmesser 7 mm.

Blaue Tablette: hellblau, unbeschichtet, rund, flach, mit abgeschrägten Kanten, Durchmesser 7 mm.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei Estrogenmangelsymptomen nach der Menopause bei Frauen, deren letzte Monatsblutung mindestens 6 Monate zurückliegt.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Sisare Tabletten sind zum Einnehmen bestimmt. Sisare ist ein zweiphasiges Estrogen-Gestagen-Präparat zur zyklischen Hormonsubstitution. Die Dosierung erfolgt nach der Kalendermethode: täglich 1 Tablette einnehmen, jeweils über einen Zyklus von 21 Tagen, danach 7-tägige Pause bis zur nächsten Packung.

Im Anschluss an die Estrogen-Phase (Estradiolvalerat 2 mg, 11 Tage, weiße Tabletten) folgt die Phase der kombinierten Verabreichung von Estrogen und Gestagen (Estradiolvalerat 2 mg + Medroxyprogesteronacetat 10 mg, 10 Tage, blaue Tabletten); in der darauf folgenden tablettenfreien Woche kommt es dann zur Abbruchblutung. Patientinnen in der Postmenopause können direkt mit der Einnahme beginnen. Frauen vor der Menopause sollten am 5. Zyklustag beginnen.

Die Behandlung von Frauen ohne bisherige Hormonsubstitution oder von Frauen, die von einem kontinuierlich angewendeten, kombinierten Hormonsubstitutionspräparat zu Sisare wechseln, kann an jedem beliebigen Tag begonnen werden.

Bei Frauen, die zuvor mit einem zyklischen oder kontinuierlich sequenziellen Hormonsubstitutionspräparat behandelt wurden, sollte die Behandlung mit Sisare am Tag nach dem Abschluss des letzten Zyklus der vorhergehenden Behandlung beginnen.

Wenn die Patientin die Einnahme einer Tablette vergessen hat, so ist die vergessene Tablette zu verwerfen und die nächste Dosis zum normalen Zeitpunkt einzunehmen. Das Auslassen von Dosen kann das Risiko für das Auftreten von Schmier- und Durchbruchblutungen vergrößern.

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).

4.3 Gegenanzeigen

- Bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht;
- Estrogenabhängiger maligner Tumor bzw. ein entsprechender Verdacht (vor allem Endometriumkarzinom);
- Nicht abgeklärte Blutung im Genitalbereich;
- Unbehandelte Endometriumhyperplasie;
- Frühere oder bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (vor allem 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 (vor allem Angina pectoris, Myokardinfarkt);
- Akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die relevanten Leberenzym-Werte nicht normalisiert haben;
- Zerebrovaskuläre Erkrankungen;
- Herzinsuffizienz;
- Therapierefraktäre Hypertonie;
- Sichelzellenanämie;
- Bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren;
- Dubin-Johnson- und Rotor-Syndrom;
- Herpes gestationis;
- Exazerbation einer Otosklerose während der Schwangerschaft;
- Bestehende Thrombophlebitis;
- Porphyrie;
- Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen oder einem der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Ikterus oder schwangerschaftsbedingte Leberfunktionsstörung.

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 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 bildgebender Verfahren wie Mammographie, sind entsprechend der gegenwärtigen 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 Sisare 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;
- Migräne oder (schwere) Kopfschmerzen
- Systemischer Lupus erythematoses (SLE);
- Endometriumhyperplasie in der Vorgeschiebe (siehe unten);
- Epilepsie;
- Asthma;
- Otosklerose;
- Hereditäres Angioödem.

Gründe für einen sofortigen Therapieabbruch:

Die Therapie ist bei Vorliegen einer Kontraindikation sowie in den folgenden Fällen 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. Für sequenziell anzuwendende Arzneimittel zur Hormonersatztherapie mit einem Gestagenzusatz, der nur für 10 Tage vorgesehen ist, ist nicht ausreichend belegt worden, dass die endometriale Sicherheit durch Zugabe des Gestagens vergleichbar gut gewährleistet ist wie bei einem für 12 Tage vorgesehenen Gestagenzusatz.
- 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 unter Umständen 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.

Ovarialkarzinom

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-Monopräparat 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 1,3–3-fach erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) verbunden, vor allem 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 VTE oder bekannter Thrombophilie haben ein erhöhtes VTE-Risiko. Eine HRT kann dieses Risiko erhöhen und ist daher bei diesen Patientinnen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
- Zu den allgemein anerkannten VTE-Risikofaktoren gehören die Anwendung von Estrogenen, ein höheres Alter, größere Operationen, längere Immobilisierung, erhebliches Übergewicht (BMI > 30 kg/m²), Schwangerschaft/Wochenbett, systemischer Lupus erythematoses (SLE) und Krebs. Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen bei VTE. Wie bei allen postoperativen Patientinnen 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 schmerzhafte Schwellung eines Beins, plötzlicher Schmerz im Brustkorb, Atemnot).

Koronare Herzkrankheit

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

Kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie:

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

Estrogen-Monotherapie:

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

Schlaganfall

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

Sonstige Erkrankungszustände

- Estrogene können eine Flüssigkeitsretention bewirken; daher müssen Patientinnen mit kardialen oder renalen Funktionsstörungen sorgfältig beobachtet werden. Patientinnen mit einer terminalen Niereninsuffizienz sollten eng überwacht 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 Triglyzeridanstiegs 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 protein-gebundenen 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 kortikoid-bindende 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/Renin-substrat, Alpha-1-Antitrypsin, Coeruloplasmin).
- Hyperpigmentierung kann gelegentlich auftreten, besonders bei Frauen mit Schwangerschaftsmaske (*Chloasma gravidarum*) in der Krankengeschichte. Frauen, die zu Hyperpigmentierung neigen, sollten sich während der Hormonersatztherapie möglichst wenig der Sonnenstrahlung oder ultravioletten Strahlung aussetzen.
- 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.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Sisare nicht einnehmen.

Hinweis:

Sisare kann nicht als Kontrazeptivum verwendet werden.

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-P450-Enzyme, induzieren; zu diesen Substanzen gehören Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) und Antinfektiva (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 Gestagenmetabolismus zu einer verminderten Wirkung dieser Hormone und zu Veränderungen des uterinen Blutungsmusters führen.

Durch gleichzeitige Gabe von Breitbandantibiotika kann die Wirkung von Sisare abgeschwächt werden.

Die Verabreichung einer Estrogen-Gestagen-Kombination kann zu Veränderungen folgender Laborbefunde führen: Schilddrüsen- und Leberfunktions-tests sowie Gerinnungstests. Beim Metyrapon-Test kann die Reaktion abgeschwächt sein.

Die gleichzeitige Gabe von Sisare kann die Wirksamkeit von Antihypertensiva, Antikoagulantien und Antidiabetika herabsetzen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Sisare ist in der Schwangerschaft nicht indiziert. Wenn es während der Behandlung mit Sisare zur Schwangerschaft kommt, sollte die Behandlung sofort abgebrochen werden.

Für Medroxyprogesteronacetat liegen keine klinischen Daten über eine Exposition während der Schwangerschaft vor. Tierstudien zeigten keine Reproduktionstoxizität.

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

Stillzeit

Sisare ist in der Stillzeit nicht indiziert.

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

Es wurden keine Auswirkungen auf das Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten in klinischen Studien beobachteten Nebenwirkungen unter der Behandlung sind Kopfschmerzen und ein Spannungsgefühl in der Brust. Sie traten bei mehr als 10 % der Patienten in den klinischen Studien auf.

Unerwünschte Wirkungen, die im Zusammenhang mit einer HRT Behandlung auftraten, sind in der Tabelle auf Seite 4, aufgeschlüsselt nach Organsystemklassen, aufgeführt:

Brustkrebsrisiko

- 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).

- Die Ergebnisse der größten randomisierten, placebokontrollierten Studie (WHI-Studie) und der größten epidemiologischen Studie (MWS) sind nachfolgend dargestellt:

Siehe Tabellen 1 und 2 auf Seite 5

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 Risiko vermieden werden. In der Million Women Study war nach 5-jähriger Anwendung einer kombinierten HRT (sequenziell oder kontinuierlich) das Risiko eines Endometriumkarzinoms nicht erhöht (RR 1,0 (95 % KI 0,8–1,2)).

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 2.000 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 2.000 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 1,3–3-Fache 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 3 auf Seite 5

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).

Systemorganklasse	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Weitere Nebenwirkungen deren Häufigkeit nicht bekannt ist: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar
Gutartige, bösartige und unspezifizierte Neubildun- gen (einschl. Zysten und Polypen)		Gutartige Brusttumore, gut- artige Tumore des Endome- triums		Gebärmutterfibrose
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreak- tionen		Exazerbation des hereditären Angioödems
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Ödeme, Gewichtszunah- me, Gewichtsabnahme	Appetitzunahme, Hyper- cholesterinämie ¹		
Psychiatrische Erkrankungen	Depression, Nervosität, Lethargie	Ängstlichkeit, Schlaflosigkeit, Apathie, emotionale Labilität, verminderte Konzentrations- fähigkeit, Veränderungen der Libido und der Stimmungs- lage, Euphorie ¹ , Agitiertheit ¹		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindel	Migräne, Parästhesien, Tremor ¹		
Augenerkrankungen		Sehstörungen, trockene Au- gen ¹	Kontaktlinsenunverträg- lichkeit	
Herzkrankungen		Palpitationen		
Gefäßerkrankungen	Hitzewallungen	Bluthochdruck ¹ , oberfläch- liche Venenentzündung ¹ , Purpura ¹	Venöse Thromboembolie (z. B. Thrombosen der tiefen Bein- oder Beckenvenen und pul- monale Embolien) ²	Zerebrale ischämische Ereig- nisse
Erkrankungen der Atem- wege, des Brustraums und des Mediastinums		Dyspnoe ¹ , Rhinitis ¹		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen, Ma- genkrämpfe, Blähungen	Obstipation, Dyspepsie, Diar- rhoe ¹ , rektale Störungen ¹		Abdominalschmerzen, Blähun- gen (abdominale Distension)
Leber- und Gallenerkrankungen			Veränderung der Leber- funktion und des Gal- lenflusses	Cholestatische Gelbsucht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Akne, Alopezie, trockene Haut, Nagelbildungsstörun- gen ¹ , Hautknötchen ¹ , Hirsu- tismus ¹ , Erythema nodosum, Urtikaria	Ausschlag	Ekzeme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Gelenkerkrankungen, Mus- kelkrämpfe		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Vermehrter Harndrang, In- kontinenz ¹ , Zystitis ¹ , Urinver- färbungen ¹ , Hämaturie ¹		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustschmerz/-spannung, außerplanmäßige vaginale Blutungen bzw. Schmier- blutungen, vaginaler Aus- fluss, Erkrankungen der Vulva/Vagina, Menstrua- tionsstörungen	Brustvergrößerung, erhöhte Empfindlichkeit der Brust, Endometriumhyperplasie, uterine Erkrankungen ¹	Dysmenorrhoe, Prä- menstruelles Syndrom	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	vermehrtes Schwitzen	Fatigue, anorme Labortests ¹ , Asthenie ¹ , Fieber ¹ , grippear- tiger Zustand ¹ , Unwohlsein ¹		

¹ wurden in einzelnen Fällen bei klinischen Prüfungen berichtet. Angesichts der kleinen Population (n = 611) kann auf Grundlage dieser Ergebnisse nicht bestimmt werden, ob die Ereignisse gelegentlich oder selten auftreten.

² siehe Abschnitte 4.3 und 4.4

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 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 4 auf Seite 6

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

- Myokardinfarkt;
- Leber- und Gallenerkrankungen;
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Chloasma, Erythema multiforme;
- Pankreatitis (siehe Abschnitt 4.4);
- Wahrscheinliche Demenz bei Frauen im Alter von über 65 Jahren (siehe Abschnitt 4.4);
- Bluthochdruck.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Überdosierungen können Übelkeit, Kopfschmerzen und uterine Blutungen verursachen. Verschiedene Berichte über Kinder, die hohe Dosen oraler Kontrazeptiva versehentlich geschluckt haben, lassen darauf schließen, dass eine schwerwiegende Schädigung nicht eintritt. Eine Estrogenüberdosierung wird symptomatisch behandelt. Hohe Dosen von Medroxyprogesteronacetat werden in der Behandlung von Krebs angewandt. Dabei sind keine schwerwiegenden Nebenwirkungen bekannt geworden.

5. Pharmakologische Eigenschaften**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Kombinationen von Estrogenen und Gestagenen, ATC-Code: G03FB06
Der Wirkstoff, synthetisches 17 β -Estradiol ist chemisch und biologisch mit dem körpereigenen humanen Estradiol identisch, substituiert den Verlust der Estrogenpro-

Tabelle 1

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

[#] 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.

*2 bezogen auf die Ausgangs-Inzidenzrate in den Industrieländern

Tabelle 2

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)*3
Estrogen & Gestagen (CEE + MPA) [#]			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)

[#] 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.

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

Tabelle 3

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 pro 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 5 Jahren
Orale Estrogen-Monotherapie*4			
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)

*4 Studie bei Frauen ohne Uterus

duktion bei menopausalen Frauen und mindert die damit verbundenen Beschwerden.

Medroxyprogesteronacetat (MPA) ist ein synthetisches Derivat des Humanprogesterons 17- α -Hydroxy-6-methylprogesteron. MPA wird an Progestin-spezifische Rezeptoren gebunden und bewirkt im Endometrium den Wechsel von der Proliferations- zur Sekretionsphase.

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. Bei nicht-hysterektomierten Frauen kann das Risiko einer Estrogen-induzierten Endo-

metriumshyperplasie durch den Zusatz von Medroxyprogesteronacetat verringert, wenn auch nicht gänzlich beseitigt werden.

Informationen aus 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.
 - Regelmäßige Entzugsblutungen mit einer durchschnittlichen Dauer von 5 Tagen traten bei 86 % der Frauen auf. Die Entzugsblutung begann meistens 2–3 Tage vor/nach der letzten Tablette der Gestagenphase. Durchbruch- und/oder Schmierblutungen gab es bei 24 % der Frauen in den

Tabelle 4

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

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)

*⁵ Es wurde nicht zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall unterschieden.

ersten drei Monaten der Therapie und bei 34 % im 10.–12. Monat der Behandlung.

- Amenorrhoe (keine Blutung oder Schmierblutung) trat bei 10 % der Zyklen im ersten Behandlungsjahr auf (bei zyklischen oder sequenziellen Präparaten).

5.2 Pharmakokinetische EigenschaftenResorption

Oral verabreichtes Estradiolvalerat wird gut resorbiert. In einer pharmakokinetischen Studie mit Sisare wurde die maximale Plasmakonzentration von Estradiol nach $6,7 \pm 2,9$ Stunden (t_{\max}) erreicht. Nach Verabreichung von 2 mg ergab sich C_{\max} als 234 ± 99 pmol/l, C_{average} zu 180 ± 81 pmol/l und C_{\min} als 135 ± 75 pmol/l. Alle Ergebnisse sind als Mittelwert \pm SD angegeben.

Verteilung

Estradiol ist im Körper fast ausschließlich an Plasmaproteine, hauptsächlich Albumine und geschlechtshormonbindende Globuline (SHBG), gebunden. Freies Estradiol wird in der Leber metabolisiert und teilweise in weniger aktive Estrogene wie Estron umgewandelt. Die maximale Plasmakonzentration von Estron wird nach $5,9 (\pm 1,9)$ Stunden (t_{\max}) nach Anwendung erreicht. C_{\max} des Estrons ergab sich zu 1660 ± 871 pmol/l, C_{\min} zu 819 ± 519 pmol/l und die durchschnittliche Serumkonzentration C_{average} zu 1120 ± 674 pmol/l. Alle Ergebnisse sind als Mittelwert \pm SD angegeben.

Biotransformation

Der Estrogenmetabolit Estron unterliegt dem enterohepatischen Kreislauf. Estradiol unterliegt einer extensiven Biotransformation. Metabolite werden hauptsächlich über die Niere als Glukuronide und Sulfat-Verbindungen ausgeschieden, zusammen mit einer kleinen Menge unveränderten Estradiols.

Die Bioverfügbarkeit des in Sisare enthaltenen Estradiols beträgt etwa 85 % im Vergleich zu Monopräparaten.

MPA wird im Gastrointestinaltrakt absorbiert und schnell zu den extravaskulären Geweben transportiert.

Nach Verabreichung von einer blauen Sisare Tablette wurde der Plasmahöchstwert in $2,9 \pm 1,8$ Stunden (t_{\max}) erreicht. Nach einer 10 mg Dosis lag C_{\max} bei 720 ± 285 pg/ml, C_{\min} bei 212 ± 82 pg/ml und C_{average} bei 311 ± 117 pmol/l. Alle Ergebnisse sind als Mittelwert \pm SD angegeben.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt ungefähr 50–60 h. Der Metabolismus ist unzureichend dokumentiert und die Aktivität

der Metaboliten ist weitestgehend unbekannt. Medroxyprogesteronacetat wird in der Leber hydroxyliert und als Glukuronid über den Urin und die Gallenflüssigkeit ausgeschieden.

Präklinische Daten zur Sicherheit

In Tierversuchen mit Estradiol und Medroxyprogesteronacetat wurden die erwarteten estrogenen und gestagenen Wirkungen beobachtet. Außer den unter anderen Punkten der SPC gemachten Angaben liegen keine relevanten präklinischen Daten für den verschreibenden Arzt vor.

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

Weißer Tablette:

Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Gelatine, Talkum, Magnesiumstearat (Ph.Eur.).

Blaue Tablette:

Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Indigocarmin [E 132], Gelatine, Povidon (K 25), Talkum, Magnesiumstearat (Ph.Eur.).

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Zwischen 15–25 °C und trocken lagern. In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackung

Packungsgrößen:

Packungen mit 1 \times 21 Tabletten

Packungen mit 3 \times 21 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine speziellen Hinweise.

7. Inhaber der Zulassung

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finnland

8. Zulassungsnummer

28997.00.00

9. Datum der Zulassung / Verlängerung der Zulassung

13. April 1994 / 12. Juli 2010

10. Stand der Information

März 2016

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt