

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Femoston® 1 mg/10 mg,
Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoffe: Estradiol, Dydrogesteron

14 weiße Filmtabletten, die je 1 mg 17β-Estradiol (als Hemihydrat) enthalten und 14 graue Filmtabletten, die je 1 mg 17β-Estradiol (als Hemihydrat) und 10 mg Dydrogesteron enthalten.

Sonstiger Bestandteil: 119,1 mg Lactose-Monohydrat (weiße Filmtablette) bzw. 110,2 mg Lactose-Monohydrat (graue Filmtablette).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „379“ auf einer Seite. Weiße Filmtabletten (1 mg Estradiol) und graue Filmtabletten (1 mg Estradiol und 10 mg Dydrogesteron).

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

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

Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Ältere Frauen

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der AnwendungDosierung

Femoston 1 mg/10 mg ist ein Arzneimittel zur kontinuierlich sequenziellen Hormonsubstitutionstherapie zur oralen Einnahme. Kontinuierliche Anwendung von Estrogen; sequenzielle Ergänzung von Gestagen für die letzten 14 Tage eines jeden 28-Tage-Zyklus.

Die Therapie beginnt mit der täglichen Einnahme einer weißen Filmtablette während der ersten 14 Tage, gefolgt von der täglichen Einnahme einer grauen Filmtablette während der nächsten 14 Tage, wie auf dem 28-Tage-Blister angegeben. Femoston 1 mg/10 mg sollte kontinuierlich ohne Unterbrechung zwischen den Blistern eingenommen werden.

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).

Im Allgemeinen sollte eine sequenziell kombinierte Therapie mit Femoston 1 mg/10 mg

beginnen. Abhängig von der klinischen Wirkung kann die Dosierung im weiteren Therapieverlauf angepasst werden.

Frauen, die von einer anderen kontinuierlich sequenziellen oder zyklischen Medikation wechseln, sollten den 28-Tage-Zyklus beenden und danach zu Femoston 1 mg/10 mg wechseln.

Frauen, die von einem kontinuierlich kombinierten Präparat wechseln, können jederzeit mit der Einnahme beginnen.

Für den Fall, dass eine Dosis vergessen wurde, sollte die Filmtablette so bald wie möglich eingenommen werden. Wenn jedoch mehr als 12 Stunden verstrichen sind, wird empfohlen, mit der nächsten Dosis fortzufahren, ohne die vergessene Filmtablette einzunehmen. Die Wahrscheinlichkeit einer Durchbruchblutung oder Schmierblutung kann erhöht sein.

Femoston 1 mg/10 mg kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine relevante Indikation für die Anwendung von Femoston 1 mg/10 mg bei Kindern und Jugendlichen bezüglich der Indikationen Hormonsubstitutionstherapie und Osteoporose.

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 (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 (z.B. Angina pectoris, Myokardinfarkt)
- akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankungen solange sich die relevanten Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben
- Porphyrie
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Es liegen nur begrenzte Daten zur Bewertung der Risiken einer HRT bei der Behandlung der prämenopausalen Menopause vor. Da jedoch das absolute Risiko bei jüngeren Frauen niedriger ist, könnte das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei diesen 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 während einer Therapie mit Femoston erneut auftreten oder sich verschlechtern können, im Besonderen:

- 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 erythematodes
- Endometriumhyperplasie in der Vorgeschiechte (siehe unten)
- Epilepsie
- Asthma
- Otosklerose
- Meningiom

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-Anwende-

rinnen (siehe Abschnitt 4.8). 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.
- 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.

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 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-Monoarzneimittel 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 niedriger ist (siehe Abschnitt 4.8).

Venöse Thromboembolie

- Eine HRT ist mit einem 1,3–3-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).
- Patientinnen mit bekannter Thrombophilie haben ein erhöhtes VTE-Risiko. Eine HRT kann dieses Risiko erhöhen und ist daher bei diesen Patientinnen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
- Zu den allgemein anerkannten VTE-Risikofaktoren gehören die Anwendung von Estrogenen, ein höheres Alter, größere Operationen, längere Immobilisierung, erhebliches Übergewicht (BMI > 30 kg/m²), Schwangerschaft/Wochenbett, systemischer Lupus erythematodes (SLE) und Krebs. Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen bei VTE. Wie bei allen postoperativen Patienten müssen die prophylaktischen Maßnahmen zur Verhinderung einer VTE nach einer Operation berücksichtigt 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 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 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).

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 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 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, Ceruloplasmin).
- 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 kontinuierlich kombinierten HRT oder einer Estrogen-Monotherapie älter als 65 Jahre waren.

- Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Femoston 1 mg/10 mg nicht einnehmen.
- Diese Estrogen-Gestagen Kombinationstherapie wirkt nicht kontraceptiv.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

Die Wirksamkeit von Estrogenen und Gestagenen könnte beeinträchtigt werden:

- 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 u.a. Antikonvulsiva (z.B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) und Antiinfektiva (z.B. Rifampizin, 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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Femoston 1 mg/10 mg ist während der Schwangerschaft nicht indiziert. Sollte unter der Behandlung mit Femoston 1 mg/10 mg eine Schwangerschaft eintreten, so ist die Therapie sofort abzubrechen.

Für die Anwendung von Estradiol/Dydrogesteron liegen keine ausreichenden klinischen Daten über eine Exposition während der Schwangerschaft vor.

Die Ergebnisse der meisten zurzeit vorliegenden epidemiologischen Studien, die hinsichtlich einer unbeabsichtigten Exposition des Fetus mit Kombinationen von Estrogenen und Gestagenen relevant sind,

zeigen keine teratogenen oder fetotoxischen Wirkungen.

Stillzeit

Femoston 1 mg/10 mg ist während der Stillzeit nicht indiziert.

Fertilität

Femoston 1 mg/10 mg ist während der Fertilität nicht indiziert.

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

Femoston 1 mg/10 mg hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten von Patienten in klinischen Prüfungen berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Brustschmerzen/Empfindlichkeit der Brüste und Rückenschmerzen.

Die nachfolgend genannten unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden in den jeweils aufgeführten Häufigkeiten in den klinischen Studien beobachtet (n = 4929).

* Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die durch das spontane Meldesystem berichtet wurden, aber nicht in den klinischen

Tabelle 1

Systemorganklassen nach MedDRA	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100, < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100	Selten ≥ 1/10.000, < 1/1.000
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		vaginale Candidiasis	Zystitisähnliche Beschwerden	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			Vergrößerung von Leiomyomen	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				haemolytische Anämie*
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit	
Psychiatrische Erkrankungen		Depression, Nervosität	Beeinflussung der Libido	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Migräne, Schwindel		Meningiom*
Augenerkrankungen				Steilstellung der kornealen Kurvatur*, Kontaktlinsenunverträglichkeit*
Herzerkrankungen				Herzinfarkt
Gefäßerkrankungen			venöse Thromboembolie, Hypertension, periphere vaskuläre Beschwerden, Varikose	Schlaganfall*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	abdominale Schmerzen	Übelkeit, Erbrechen, abdominale Schmerzen (einschließlich Blähungen)	Dyspepsie	
Leber- und Gallenerkrankungen			Störung der Leberfunktion, manchmal verbunden mit Gelbsucht, Asthenie oder Unwohlsein und abdominalen Schmerzen, Erkrankung der Gallenblase	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		allergische Hautreaktionen (z.B. Hautausschlag, Urtikaria, Juckreiz)		Angioödem, vaskuläre Purpura, Erythema nodosum*, Chloasma oder Melasma, die nach Ende der Arzneimittel-einnahme fortbestehen können*

Fortsetzung auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle 1

Systemorganklassen nach MedDRA	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100, < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100	Selten ≥ 1/10.000, < 1/1.000
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Rückenschmerzen			Beinkrämpfe*
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Schmerzen/Empfindlichkeit der Brüste	Blutungsveränderungen (einschließlich postmenopausale Schmierblutungen, Metrorrhagie, Menorrhagie, Oligo-/Amenorrhoe, unregelmäßige Blutungen, Dymenorrhoe) Unterleibschmerzen, Veränderung der zervikalen Sekretion	Vergrößerung der Brüste, prämenstruelles Syndrom	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		körperliche Schwäche (Kraftlosigkeit, Müdigkeit, Unwohlsein), periphere Ödeme		
Untersuchungen		Gewichtszunahme	Gewichtsabnahme	

* siehe unten für weitere Informationen

Prüfungen beobachtet wurden, sind mit der Häufigkeit „selten“ angegeben:

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).
- 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).

In Abhängigkeit von der Dauer der Estrogen-Monotherapie und der Estrogendosis lag das 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 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 1,3–3-fache erhöht. Das Auftreten eines

Tabelle 2

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

Altersgruppe (Jahre)	Zusätzliche Fälle bei 1.000 HRT-Nicht-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren ^a	Relatives Risiko (95 % KI) [#]	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 Grundinzidenzen für Brustkrebs in den EU-Ländern unterschiedlich sind, variiert auch entsprechend die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle.

^a Ermittelt aus Angaben für die Grundinzidenz in Industrienationen.

Tabelle 3

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

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz bei 1.000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Relatives Risiko (95 % KI)	Zusätzliche Fälle bei 1.000 HRT-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren (95 % KI)
Estrogen-Monotherapie (CEE)			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	–4 (–6–0) ^b
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.

^b WHI-Monostudie bei Frauen ohne Uterus, die kein erhöhtes Brustkrebsrisiko zeigte.

Tabelle 4

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

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Relatives Risiko (95 % KI)	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 5 Jahren
Orale Estrogen-Monotherapie ^c			
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)

^c Studie bei Frauen ohne Uterus

Tabelle 5

Zusammengefasste Zahlen aus beiden WHI-Studienarmen – zusätzliches Risiko für Schlaganfall^d 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)

^d Es wurde nicht zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall unterschieden.

solchen Ereignisses ist während des ersten Behandlungsjahres wahrscheinlicher als in den Folgejahren der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4). Die diesbezüglichen Ergebnisse der WHI-Studien sind im folgenden Abschnitt dargestellt:

Siehe Tabelle 4

Koronare Herzkrankheit

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

Schlaganfall

- Die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie oder einer kombinierten Estrogen-Gestagen-Therapie ist verbunden mit einem bis zu 1,5-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 5

Weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die in Zusammenhang mit einer kombinierten Behandlung aus Estrogen und Gestagen berichtet wurden:

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

- Estrogenabhängige gutartige sowie bösartige Neoplasien, z. B. Endometriumkarzinom, Ovarialkarzinom
- Vergrößerung von gestagenabhängigen Neoplasien (z. B. Meningiomen)

Erkrankungen des Immunsystems

- Systemischer Lupus erythematoses

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

- Hypertriglyceridämie

Erkrankungen des Nervensystems

- Wahrscheinliche Demenz
- Chorea
- Verschlechterung einer Epilepsie

Gefäßerkrankungen

- Arterielle Thromboembolien

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

- Pankreatitis (bei Frauen mit vorbestehender Hypertriglyceridämie)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

- Erythema multiforme

Erkrankungen der Niere und Harnwege

- Harninkontinenz

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

- Fibrozystische Brustveränderungen, Veränderung der Portioerosion

Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen

- Verschlechterung einer Porphyrie

Untersuchungen

- Anstieg der Gesamt-Schilddrüsenhormone

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

Estradiol und Dydrogesteron sind Substanzen mit niedriger Toxizität. Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Brustempfindlichkeit, Schwindel, Bauchschmerzen, Benommenheit/Müdigkeit und Abbruchblutungen können

nen im Falle einer Überdosierung auftreten. Es ist unwahrscheinlich, dass eine spezifische oder symptomatische Behandlung erforderlich wird.

Kinder und Jugendliche

Dies gilt auch für die Überdosierung bei Kindern.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Geschlechtshormone und Modulatoren des Genitalsystems, Gestagene und Estrogene in Kombination, Gestagene und Estrogene, Sequenzialpräparate, ATC-Code: G03FB08.

Estradiol

Der Wirkstoff, synthetisches 17 β -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 Ovariectomie vor.

Dydrogesteron

Dydrogesteron ist ein oral wirksames Gestagen, welches eine vergleichbare Aktivität wie parenteral verabreichtes Progesteron aufweist.

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:
Regelmäßige Entzugsblutungen mit einer durchschnittlichen Dauer von 5 Tagen traten bei 76 % der Frauen auf. Die Entzugsblutung begann im Mittel am 28. Tag des Zyklus (am Tag der Einnahme der letzten Filmtablette der Gestagenphase). Durchbruch- und/oder Schmierblutungen gab es bei 23 % der Frauen in den ersten 3 Monaten der Therapie und bei 15 % der Frauen im 10.–12. Monat der Behandlung. Amenorrhoe (keine Blutung oder Schmierblutung) trat bei 21 % der Zyklen im ersten Behandlungsjahr auf.
- 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 Knochenmasse 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- und 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 Femoston 1 mg/10 mg betrug der Anstieg der Knochendichte (bone mineral density/ BMD) im Lendenbereich der Wirbelsäule $5,2\% \pm 3,8\%$ (Mittel \pm SD). Der Anteil der Frauen, bei dem die BMD im Lendenbereich im Verlaufe der Behandlung erhalten oder erhöht werden konnte, betrug 93%.

Femoston 1 mg/10 mg wirkte sich auch auf die BMD der Hüfte aus. Der Anstieg nach 2 Jahren betrug $2,7\% \pm 4,2\%$ (Mittel \pm SD) am Oberschenkelhals, $3,5\% \pm 5\%$ (Mittel \pm SD) am Trochanter und $2,7\% \pm 6,7\%$ (Mittel \pm SD) am Ward'schen Dreieck. Der Anteil der Frauen, bei dem die BMD im Hüftbereich im Verlaufe der Behandlung erhalten oder erhöht werden konnte, betrug 67–78%.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Estradiol

Absorption

Die Estradiolabsorption ist abhängig von der Partikelgröße. Mikronisiertes Estradiol wird leicht aus dem Gastrointestinaltrakt aufgenommen.

Die unten stehende Tabelle zeigt die mittleren Steady State Plasmakonzentrationen für Estradiol (E2), Estron (E1) und Estronsulfat (E1S) nach Einzelgabe von mikronisiertem Estradiol. Die Angabe erfolgt als Mittelwert (SD).

Verteilung

Estrogene können entweder gebunden oder ungebunden im Plasma vorliegen. Ca. 98–99% der Estradiolkonzentration wird an Plasmaproteine gebunden, davon ca. 30–52% an Albumin und 46–69% an geschlechtshormonbindendes Globulin (sex hormone binding globulin, SHBG).

Biotransformation

Nach oraler Einnahme wird Estradiol weitgehend metabolisiert. Die unkonjugierten und konjugierten Hauptmetabolite sind Estron und Estronsulfat. Diese Metabolite können direkt oder indirekt nach Rückumwandlung in Estradiol zur Estrogenwirkung beitragen. Estronsulfat kann den enterohepatischen Kreislauf durchlaufen.

Elimination

Die dominierenden Verbindungen im Urin sind Glucuronide von Estron und Estradiol. Die Eliminationshalbwertszeit liegt zwischen 10–16 Stunden. Estrogene gehen in die Muttermilch über.

Linearität/Nichtlinearität

Nach täglicher Einnahme von Femoston erreichten die Estradiolkonzentrationen nach etwa 5 Tagen einen steady-state. Grundsätzlich scheinen steady-state Konzentrationen innerhalb von 8 bis 11 Einnahmetagen erreicht zu werden.

Dydrogesteron

Absorption

Nach oraler Gabe wird Dydrogesteron schnell resorbiert (t_{max} zwischen 0,5 und 2,5 h). Die absolute Bioverfügbarkeit von Dydrogesteron (20 mg oral versus 7,8 mg intravenös) liegt bei 28%.

Die folgende Tabelle zeigt die mittleren Steady State Plasmakonzentrationen für Dydrogesteron (D) und Dihydrodydrogesteron (DHD). Die Angabe erfolgt als Mittelwert (SD):

Parameter	D	DHD
C_{max} (ng/ml)	2,54 (1,80)	62,50 (33,10)
C_{min} (ng/ml)	0,13 (0,07)	3,70 (1,67)
C_{av} (ng/ml)	0,42 (0,25)	13,04 (4,77)
AUC_{0-t} (ng · h/ml)	9,14 (6,43)	311,17 (114,35)

Verteilung

Nach intravenöser Gabe von Dydrogesteron liegt das steady-state Verteilungsvolumen bei etwa 1400 l. Dydrogesteron und DHD sind zu mehr als 90% an Plasmaproteine gebunden.

Metabolismus

Nach oraler Gabe wird Dydrogesteron schnell zu DHD metabolisiert. Die Konzentration des Hauptmetaboliten 20 α -Dihydrodydrogesteron (DHD) erreicht etwa 1,5 h nach Einnahme ihr Maximum. Der Plasmaspiegel von DHD ist wesentlich höher als der der Ausgangssubstanz. Das Verhältnis von DHD zu Dydrogesteron für AUC (Fläche unter der Konzentration-Zeit-Kurve) beträgt ungefähr 40 und für C_{max} (maximale Plasmakonzentration) 25. Die mittleren Eliminations-Halbwertszeiten von Dydrogesteron und DHD variieren zwischen 5 und 7 bzw. zwischen 14 und 17 Stunden. Ein gemeinsames Merkmal aller Metaboliten ist die Beibehaltung der 4,6-dien-3-on-Konfiguration der Ausgangsverbindung und das

Fehlen der 17 α -Hydroxylierung. Dies erklärt das Nichtvorhandensein estrogener und androgener Aktivität von Dydrogesteron.

Biotransformation

Nach oraler Gabe von markiertem Dydrogesteron werden durchschnittlich 63% mit dem Urin ausgeschieden. Die Gesamt-Plasmaclearance liegt bei 6,4 l/min. Nach 72 Stunden ist die Ausscheidung abgeschlossen. DHD liegt im Urin hauptsächlich als Glucuronsäurekonjugat vor.

Linearität/Nichtlinearität

Die Pharmakokinetik von Ein- und Mehrfachgaben ist im oralen Dosierungsbereich von 2,5–10 mg linear. Ein Vergleich der Kinetiken untereinander zeigt, dass sich die Pharmakokinetik von Dydrogesteron und DHD bei wiederholter Gabe nicht ändert. Ein steady-state ist nach 3 Tagen der Behandlung eingetreten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es liegen keine präklinischen Daten zur Sicherheit vor, die für den Verschreibenden bei der Zielpopulation von Relevanz sind, da die Informationen bereits in den anderen Abschnitten in der Fachinformation enthalten sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Maisstärke, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug

Formulierung	Tablettenfarbe	Zusammensetzung
1 mg Estradiol	weiß	Titandioxid (E171) Hypromellose, Macrogol 400
1 mg Estradiol und 10 mg Dydrogesteron	grau	Titandioxid (E171) Eisen(II,III)-oxid (schwarz) (E172) Polyvinylalkohol Macrogol 3350 Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-Aluminium-Blister

Originalpackungen mit
– 28 Filmtabletten
– 84 (= 3 \times 28) Filmtabletten

Unverkäufliches Muster mit 28 Filmtabletten
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Estradiol 1 mg

Parameter	E2	E1	Parameter	E1S
C_{max} (pg/ml)	71 (36)	310 (99)	C_{max} (ng/ml)	9,3 (3,9)
C_{min} (pg/ml)	18,6 (9,4)	114 (50)	C_{min} (ng/ml)	2,099 (1,340)
C_{av} (pg/ml)	30,1 (11,0)	194 (72)	C_{av} (ng/ml)	4,695 (2,350)
AUC_{0-24} (pg · h/ml)	725 (270)	4767 (1857)	AUC_{0-24} (ng · h/ml)	112,7 (55,1)

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Beseitigung und sonstige
Hinweise zur Handhabung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

46050.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

27.08.1999/16.08.2009

10. STAND DER INFORMATION

03/2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt