

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ESTIMA 100 mg Weichkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Weichkapsel enthält 100 mg Progesteron.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel

Fast weiße, ovoide Weichkapseln.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ESTIMA 100 mg Weichkapseln dienen zur Endometriumprotektion bei Frauen, die aufgrund peri- und postmenopausaler Estrogenmangelbeschwerden oder nach chirurgisch induzierter Menopause eine Estrogenbehandlung durchführen.

ESTIMA 100 mg Weichkapseln können nicht als Kontrazeptivum angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

ESTIMA 100 mg Weichkapseln werden in der Regel in einer Tagesdosierung von 2-3 Weichkapseln eingenommen (abends vor dem Schlafengehen 2 Weichkapseln bzw. morgens vor dem Frühstück 1 Weichkapsel und abends vor dem Schlafengehen 2 Weichkapseln).

Zur kombinierten Behandlung mit Estrogenen in der Peri- und Postmenopause werden ESTIMA 100 mg Weichkapseln gewöhnlich in der 2. Zyklushälfte über einen Zeitraum von mindestens 12 Tagen pro 28-tägigem Anwendungszyklus bzw. pro Monat eingenommen.

Ein Gestagenzusatz wird bei hysterektomierten Frauen nicht empfohlen, außer es wurde früher eine Endometriose diagnostiziert.

Die Dauer der Behandlung mit ESTIMA 100 mg Weichkapseln richtet sich nach der Dauer der Estrogenbehandlung. Eine Hormonsubstitutionstherapie sollte über den kürzest möglichen Zeitraum durchgeführt werden.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von ESTIMA 100 mg Weichkapseln bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

ESTIMA 100 mg Weichkapseln werden unzerkaut mit Flüssigkeit eingenommen. Es empfiehlt sich, reichlich nachzutrinken.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Soja, Erdnuss oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Schwere Leberfunktionsstörungen,
- Lebertumoren,
- vermutete oder bekannte maligne Tumoren der Brust oder der Genitalorgane,
- nicht abgeklärte Vaginalblutungen,
- frühere oder bestehende thromboembolische Erkrankungen,
- Zustand nach Herpes gestationis,
- Hirnblutungen,
- Porphyrie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 an 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. Die Untersuchungen, einschließlich bildgebender Verfahren wie Mammographie, sind entsprechend der gegenwärtig üblichen Vorsorgepraxis und den klinischen Notwendigkeiten der einzelnen Frau durchzuführen.

Endometriumhyperplasie

Bei Frauen mit noch intakter Gebärmutter Schleimhaut kann es in der ersten Zeit der Behandlung zu regelmäßigen periodenähnlichen Abbruchblutungen kommen, die mit zunehmender Endometriumatrophie im Verlauf einer Langzeitbehandlung nachlassen bzw. sistieren. Kommt es nicht zu diesen Abbruchblutungen, ist durch geeignete Maßnahmen eine Endometriumhyperplasie auszuschließen.

Durchbruch- und Schmierblutungen können während der ersten Monate der Behandlung auftreten. Wenn solche Blutungen einige Zeit später im Verlauf der Therapie auftreten bzw. nach Therapieende anhalten, muss die Ursache ermittelt und u. U. eine Biopsie des Endometriums durchgeführt werden, um eine maligne Erkrankung des Endometriums auszuschließen.

Abbruch der Therapie

Die Behandlung mit ESTIMA 100 mg Weichkapseln sollte abgebrochen werden beim Auftreten von erstmaligen migräneartigen oder ungewohnt starken Kopfschmerzen, akuten Sehstörungen, krankhaften Leberveränderungen und Depressionen.

Die Risiken der kombinierten Anwendung von Estrogenen und Gestagenen zur postmenopausalen Hormontherapie sind in den Fachinformationen der entsprechenden estrogenhaltigen Arzneimittel ausführlich beschrieben.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der Metabolismus der Gestagene und Estrogene kann durch die gleichzeitige Anwendung von Substanzen verstärkt werden, die arzneistoffmetabolisierende Enzyme, vor allem die Cytochrom-P450-Enzyme, induzieren. Zu diesen Substanzen gehören Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) und Antiinfektiva (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz).

Ritonavir und Nelfinavir haben, wenn sie zeitgleich mit Steroidhormonen angewendet werden, enzyminduzierende Eigenschaften, obwohl sie eigentlich als starke Enzymhemmer bekannt sind. Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können den Metabolismus der Gestagene und Estrogene induzieren.

Ketoconazol und andere Inhibitoren der Cytochrom-P450-Enzyme können die Bioverfügbarkeit von Progesteron erhöhen.

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

Gestagene können die Glukosetoleranz verringern und somit die Insulinresistenz oder Resistenz gegenüber anderen Antidiabetika bei Patienten mit Diabetes mellitus erhöhen.

Progesteron kann die Ergebnisse verschiedener Laboruntersuchungen verfälschen, wie z. B. von Lebertests und/oder Tests zu endokrinen Funktionen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Umfangreiche Daten von Schwangeren zeigen keine zu Missbildungen führende oder den Fetus/das Neugeborene schädigende Toxizität von Progesteron.

Stillzeit

Für eine Anwendung von ESTIMA 100 mg Weichkapseln in der Stillzeit gibt es keine Indikation. Es gibt nicht genügend Informationen über die Ausscheidung von Progesteron oder seiner Metaboliten in die Muttermilch. Es wurde nicht ausreichend untersucht, ob Progesteron in die Muttermilch sezerniert wird.

Fertilität

Progesteron wird auch angewendet zur Unterstützung der Lutealphase von vermindert fruchtbaren oder unfruchtbaren Frauen. Schädliche Wirkungen auf die Fruchtbarkeit sind nicht zu erwarten.

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

ESTIMA 100 mg Weichkapseln können Schläfrigkeit, Blutdrucksenkung und Schwindelgefühl verursachen (siehe auch Abschnitt 4.8). Dadurch kann sich auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Sehr selten ($< 1/10.000$)
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>				In Einzelfällen wurden nach oraler Anwendung von ESTIMA 200 mg Weichkapseln anaphylaktische Reaktionen mit Blutdruckabfall bis hin zu Synkopen berichtet.
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	depressive Verstimmungen			
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Mattigkeit, Schläfrigkeit, Müdigkeit, Schwindelgefühl, migräneartige Kopfschmerzen			
<i>Gefäßerkrankungen</i>		leichter Blutdruckabfall		
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>		Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit		
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>			allergische Hautreaktionen	
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>	Schmerzen und Spannungsgefühl in den Brüsten			

Schwindel, Mattigkeit, Übelkeit und Migräne können Anzeichen einer Überdosierung sein. In diesen Fällen sollte die Dosis reduziert werden.

Bei Blutungsstörungen während der Therapie ist eine Untersuchung notwendig. Durchbruchblutungen können in der Regel durch Erhöhung der Progesteron- und Estrogendosis vermieden werden.

Weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden im Zusammenhang mit einer Estrogen/Gestagen-Behandlung genannt:

- Estrogenabhängiger benigner oder maligner Tumor, z. B. Endometriumkarzinom.
- Venöse Thromboembolien, d. h. Thrombose der tiefen Bein- bzw. Beckenvenen sowie Lungenembolie treten häufiger bei Anwenderinnen einer Hormonsubstitutionstherapie auf als bei Nichtanwenderinnen.
- Myokardinfarkt und Schlaganfall.
- Erkrankungen der Gallenblase.
- Haut- und Unterhauterkrankungen: Chloasma, Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura.
- Wahrscheinliche Demenz bei Frauen im Alter von über 65 Jahren.

Ausführliche Informationen zu den Nebenwirkungen einer kombinierten Anwendung von Estrogenen und Gestagenen zur postmenopausalen Hormontherapie sind in den Fachinformationen der entsprechenden estrogenhaltigen Arzneimittel beschrieben.

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

Werden ESTIMA 100 mg Weichkapseln in erheblichem Maße aufgenommen, sind außer Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen keine schweren Vergiftungserscheinungen zu erwarten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, Gestagene, ATC-Code: G03DA04

Das in ESTIMA 100 mg Weichkapseln enthaltene Progesteron entspricht in seiner Struktur der physiologischen Form des im Verlauf des weiblichen Ovarialzyklus sezernierten Gelbkörperhormons.

Da Estrogene das Wachstum des Endometriums fördern, wird bei alleiniger Gabe das Risiko für die Entwicklung einer Endometriumhyperplasie oder eines Endometriumkarzinoms erhöht. Die zusätzliche Gabe eines Gestagens reduziert das estrogeninduzierte Risiko für eine Endometriumhyperplasie bei nicht hysterektomierten Frauen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Nach p. o.-Gabe wird Progesteron rasch resorbiert und bereits im Intestinaltrakt sowie in der Leber großenteils metabolisiert (First-Pass-Effekt). Die am Blutspiegel messbare Bioverfügbarkeit beträgt nach Einnahme im Nüchternzustand ca. 10 % und ist nach Anwendung während einer Mahlzeit höher.

Das nach einmaliger p. o.-Gabe von 200 mg nach ca. 3-4 Std. erreichte Blutspiegelmaximum liegt im Bereich 5-15 ng/ml und fällt relativ rasch wieder ab (nach 8 Std. auf Werte um 1-5 ng/ml). Bei zweimaliger täglicher Gabe verlängert sich die Periode erhöhter Blutspiegel. Nach mehrtägiger Applikation stellt sich ein Gleichgewicht ein.

Die intra- und interindividuellen Streuungen sind – entsprechend den Erfahrungen mit den physiologischen Werten in der Lutealphase und bei exogener Zufuhr anderer Steroidhormone – relativ hoch (Variationskoeffizient für AUC um 20-45 %). Progesteron aus ESTIMA 100 mg Weichkapseln wird im Endometrium gespeichert, so dass noch 12 Std. nach Applikation Gewebespiegel wie in der Lutealphase zu finden sind.

Biotransformation

Progesteron wird hauptsächlich in die frei bzw. (vor allem) als Glukuronide vorliegenden Metaboliten Pregnanediol-3 α -glucuronid, 11-Deoxycorticosteron, 17 α -Hydroxyprogesteron und 5 α -

Dihydroprogesteron umgewandelt, wobei lediglich letzterer noch eine schwache gestagene Wirkung aufweist.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

a) Akute Toxizität

Die akute Toxizität von Progesteron ist wie die von Steroidhormonen allgemein sehr gering.

b) Chronische Toxizität

Bei wiederholter subkutaner Gabe hoher Progesterondosen an Ratten wurden atrophische Genitalveränderungen (Prostata bzw. Uterus) beobachtet.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Progesteron zeigte in bakteriellen Systemen keine mutagenen Effekte. Mit Humanlymphozyten ergaben sich keine Hinweise auf strukturelle Chromosomenaberrationen.

Progesteron vermehrte bei Mäusen die Häufigkeit von ovariellen, uterinen sowie Mammatumoren. Die Auslösung von Mammatumoren beim Beagle-Hund durch Progesteron gilt als Hinweis auf eine speziesspezifisch erhöhte Sensitivität.

d) Reproduktionstoxizität

Bei der Anwendung von Progesteron ergaben sich bei Mäusen und Kaninchen Hinweise auf embryoletale Wirkungen. Lediglich bei Kaninchen, nicht jedoch bei Ratten und Meerschweinchen, wurde eine Virilisierung der Feten unter Progesteronbehandlung beobachtet. Andere teratogene Effekte wurden nicht gefunden. Bei Rhesusaffen hatte Progesteron keinen nachteiligen Effekt auf den Schwangerschaftsverlauf und die Nachkommen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Raffiniertes Färberdistelöl
Gelatine
Glycerol
Titandioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC-Blisterpackung mit Aluminiumfolie

Umkartons mit 30 und 90 Weichkapseln,
Musterpackung mit 30 Weichkapseln

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Effik
Bâtiment "le Newton" -9-11 rue Jeanne Braconnier
92366 Meudon la Forêt
Frankreich
Tel: +33 1 41 28 20 20

8. ZULASSUNGSNUMMER

2204577.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. Januar 2021

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig