

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ESTRAMON *comp* 2 mg/1 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält:

2 mg Estradiol (als Hemihydrat) und 1 mg Norethisteronacetat

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 79 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß, runde Filmtabletten mit einseitiger Bruchkerbe

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei Estrogenmangelsymptomen nach der Menopause. HRT bei Estrogenmangelsymptomen bei Frauen, deren letzte Monatsblutung mindestens 12 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).

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

ESTRAMON *comp* ist ein kombiniertes HRT-Präparat für die kontinuierliche Behandlung nicht hysterektomierter Frauen.

Dosierung

Das Estrogen und das Gestagen werden jeden Tag ohne Unterbrechung eingenommen.

Eine Tablette soll täglich ohne Unterbrechung am besten zur gleichen Zeit 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).

Die Behandlung von Frauen mit Amenorrhö ohne bisherige HRT oder von Frauen, die von einem anderen kontinuierlich kombinierten HRT-Präparat zu ESTRAMON *comp* wechseln, kann an jedem beliebigen Tag begonnen werden. Bei Frauen, die zuvor mit einem sequenziellen HRT-Präparat behandelt wurden, sollte die Behandlung sofort nach Beendigung der Abbruchblutung begonnen werden, d. h. an dem Tag, an dem ein neuer Behandlungszyklus mit sequenzieller HRT vorgesehen war.

Wurde von der Patientin die Einnahme einer Filmtablette vergessen, dann muss diese Tablette so bald wie möglich innerhalb der nächsten zwölf Stunden eingenommen werden. Sind mehr als 12 Stunden vergangen, so ist die Tablette zu verwerfen. Das Vergessen einer Filmtablette erhöht die Wahrscheinlichkeit von Durchbruch- oder Schmierblutungen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht
- bestehender oder früherer estrogenabhängiger maligner Tumor bzw. ein entsprechender Verdacht (vor allem Endometriumkarzinom)
- nicht abgeklärte Blutung im Genitalbereich
- unbehandelte Endometriumhyperplasie
- frühere oder bestehende venöse thromboembolische Erkrankung (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 Erkrankung (vor allem Angina pectoris, Myokardinfarkt)
- akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die relevanten Leberenzym-Werte nicht normalisiert haben
- Porphyrie

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 (HRT) ist eine vollständige Eigen- und Familienanamnese der Patientin zu erheben. Die körperliche Untersuchung (einschließlich Unterleib und Brust) sollte sich an diesen Anamnesen sowie an Abschnitt 4.3 und 4.4 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 gegenwärtig üblichen Vorsorgepraxis und den klinischen Notwendigkeiten der einzelnen Frau durchzuführen.

Situationen, die eine Überwachung erfordern

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

- Leiomyom (Uterusmyom) oder Endometriose
- Risikofaktoren für Thromboembolien (siehe unten)
- Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumoren, z. B. Auftreten von Mammakarzinom bei Verwandten 1. Grades
- Hypertonie
- Lebererkrankungen (z. B. Leberadenom)
- Diabetes mellitus mit oder ohne Beteiligung der Gefäße
- Cholelithiasis
- Migräne oder (schwere) Kopfschmerzen
- systemischer Lupus erythematodes (SLE)
- Endometriumhyperplasie in der Vorgeschichte (siehe unten)
- Epilepsie
- Asthma
- Otosklerose

Gründe für einen sofortigen Therapieabbruch

Die Therapie ist bei Vorliegen 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 einem intakten Uterus ist das Risiko für Endometriumhyperplasie und -karzinom bei längerfristiger Estrogen-Monotherapie erhöht. Der berichtete Anstieg des Risikos für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie schwankt zwischen einer zweifachen bis zu einer zwölffachen Zunahme, verglichen mit Frauen ohne HRT, abhängig von der Dauer der Anwendung und der Höhe der Estrogendosis (siehe Abschnitt 4.8). Nach Beendigung der Behandlung kann das Risiko für mindestens 10 Jahre erhöht bleiben.

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

Durchbruch- und Schmierblutungen können während der ersten Monate der Behandlung auftreten. Wenn solche Blutungen nach den ersten Behandlungsmonaten anhalten, 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

Es gibt Belege für ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen, die eine kombinierte HRT mit Estrogen und Gestagen oder eine HRT nur mit Estrogen erhalten; dieses Risiko ist von der Dauer der HRT abhängig.

Im Rahmen der randomisierten placebokontrollierten Studie (Women's Health Initiative Study [WHI]) und einer Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien wurde gleichermaßen ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen festgestellt, die eine Kombination aus Estrogen und Gestagen als HRT einnehmen; dieses Risiko tritt nach ca. 3 (1-4) Jahren in Erscheinung (siehe Abschnitt 4.8).

Die Ergebnisse einer großen Metaanalyse haben gezeigt, dass nach Behandlungsende das erhöhte Risiko im Laufe der Zeit abnimmt und die Zeit bis zur Rückkehr auf das altersentsprechende Grundrisiko von der Dauer der vorherigen Anwendung der HRT abhängig ist. Wenn die HRT mehr als 5 Jahre lang angewendet wurde, kann das Risiko über einen Zeitraum von 10 Jahren oder länger andauern.

Eine HRT, insbesondere eine kombinierte Behandlung mit Estrogenen und Gestagenen, führt zu einer erhöhten Brustdichte in der Mammographie, was sich nachteilig auf die radiologische Brustkrebs-Diagnostik auswirken kann.

Ovarialkarzinom

Ovarialkarzinom ist viel seltener als Brustkrebs. Epidemiologische Erkenntnisse einer großen Metaanalyse 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 Anwendung einer kombinierten HRT vergleichbar oder geringfügig geringer ist (siehe Abschnitt 4.8).

Venöse Thromboembolie

Eine HRT ist mit einem 1,3- bis 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 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 Patienten müssen vorbeugende Maßnahmen zur Verhinderung einer VTE nach der Operation berücksichtigt werden. Bei längerer Immobilisierung nach einer geplanten Operation wird empfohlen, die HRT 4-6 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 Antikoagulanzen sollte vor der Anwendung einer HRT das Nutzen-Risiko-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.

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.

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).

Hypothyreose

Patientinnen, die Schilddrüsenhormone einnehmen, sollten während der HRT regelmäßig ihre Schilddrüsenfunktion überwachen lassen, um sicher zu stellen, dass die Schilddrüsenhormonwerte im zulässigen Bereich liegen.

Hepatitis C

In klinischen Studien mit dem Kombinationsregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin gegen das Hepatitis C-Virus (HCV) trat eine Erhöhung der ALT um mehr als das 5-Fache der oberen Norm (ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die Ethinylestradiol-haltige Arzneimittel, wie z. B. KHK, anwandten. Zudem wurden bei Behandlung mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Erhöhungen der ALT bei Anwenderinnen von Ethinylestradiol-haltigen Arzneimitteln wie KHK beobachtet.

Bei Frauen, die Arzneimittel mit anderen Estrogenen als Ethinylestradiol, wie etwa Estradiol, und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin anwandten, war die Rate erhöhter ALT-Werte ähnlich wie bei jenen, die keinerlei Estrogene erhielten; aufgrund der begrenzten Anzahl an Frauen, die diese anderen Estrogene anwandten, ist dennoch Vorsicht bei der gleichzeitigen Gabe mit den folgenden Kombinationsregimen geboten: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin und mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir. Siehe Abschnitt 4.5.

Sonstige Erkrankungszustände

Estrogene können eine Flüssigkeitsretention bewirken; daher müssen Patientinnen mit kardialen oder renalen Funktionsstörungen sorgfältig beobachtet werden.

Exogene Estrogene können Symptome eines hereditären oder erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Frauen mit vorbestehender Hypertriglyceridämie müssen während einer Estrogen- oder kombinierten Hormonsubstitutionstherapie engmaschig überwacht werden, weil im Zusammenhang mit einer oralen 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 proteingebundenen Jods (PBI), des T4-Spiegels (Säulen- oder Radioimmunassay) oder T3-Spiegels (Radioimmunassay) gemessen wird. Die T3-Harzaufnahme ist herabgesetzt, was einen TBG-Anstieg widerspiegelt. Die freien T4- und T3-Konzentrationen verändern sich nicht. Andere Bindungsproteine können im Serum erhöht sein, wie das kortikoidbindende Globulin (CBG) und geschlechtshormonbindende Globulin (sex-hormone-binding globulin/SHBG), was zu einem Anstieg 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).

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.

ESTRAMON comp enthält Lactose.

Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten ESTRAMON comp nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Ritonavir, Telaprevir 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.

Arzneimittel, die die Wirkung von hepatischen mikrosomalen Arzneimittel-metabolisierenden Enzymen hemmen, wie z. B. Ketoconazol, können die Plasmaspiegel der Wirkstoffe von ESTRAMON comp erhöhen.

Die gleichzeitige Verabreichung von Ciclosporin führt, aufgrund des verringerten Metabolismus von Ciclosporin in der Leber, zu erhöhten Ciclosporin-, Kreatinin- und Transaminasen-Blutspiegeln.

Orale Kontrazeptiva, die Ethinylestradiol enthalten, können die Plasmaspiegel von gleichzeitig verabreichtem Lamotrigin erheblich herabsetzen. Ähnliche Wechselwirkungen können möglicherweise zwischen einer Hormonsubstitutionstherapie mit Estradiol und gleichzeitiger Anwendung mit Lamotrigin auftreten. Daher kann eine Dosisanpassung zur Kontrolle von Epilepsieanfällen erforderlich sein.

Die Einnahme von Estrogenen kann die Ergebnisse mancher Laboruntersuchungen (Schilddrüsenhormone, Glukosetoleranz) beeinflussen.

Sonstige Wechselwirkungen

Direkt wirkende antivirale Arzneimittel (DAAs) und Ethinylestradiol-haltige Arzneimittel wie KHK

In klinischen Studien mit dem Kombinationsregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin gegen HCV trat eine Erhöhung der ALT um mehr als das 5-Fache der oberen Norm (ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die Ethinylestradiol-haltige Arzneimittel, wie z. B. KHK, anwandten. Darüber hinaus wurden

auch bei Patientinnen, die mit Glecaprevir/Piprentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir behandelt wurden, ALT-Erhöhen bei Frauen beobachtet, die Ethinylestradiol-haltige Arzneimittel wie KHK einnehmen.

Direkt wirkende antivirale Arzneimittel (DAAs) und Arzneimittel, die andere Estrogene als Ethinylestradiol enthalten, wie z.B. Estradiol

Bei Frauen, die Arzneimittel mit anderen Estrogenen als Ethinylestradiol, wie etwa Estradiol, und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin anwandten, war die Rate erhöhter ALT-Werte ähnlich wie bei jenen, die keinerlei Estrogene erhielten; aufgrund der begrenzten Anzahl an Frauen, die diese anderen Estrogene anwandten, ist dennoch Vorsicht bei der gleichzeitigen Gabe mit den folgenden Kombinationsregimen geboten: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin und mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Klinische Daten aus einer begrenzten Zahl exponierter Schwangerschaften weisen auf keine unerwünschten Wirkungen von Norethisteron auf den Fetus hin. Bei höheren als den für orale Kontrazeptiva und die Hormonsubstitutionstherapie üblichen Dosen wurde eine Maskulinisierung von weiblichen Feten berichtet (siehe Abschnitt 5.3).

Die 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

ESTRAMON comp ist während der Stillzeit nicht indiziert.

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

Es sind keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bekannt.

4.8 Nebenwirkungen

Klinische Erfahrung

Die am häufigsten erwähnten Nebenwirkungen innerhalb klinischer Studien mit Estradiol/Norethisteronacetat sind Vaginalblutungen und Brustschmerzen/-empfindlichkeit (bei etwa 10-30 % der Patientinnen berichtet). Am häufigsten treten Vaginalblutungen innerhalb der ersten Behandlungsmonate auf. Brustschmerzen klingen meist nach einigen Monaten der Behandlung ab. Alle Nebenwirkungen mit häufigerem Auftreten, verglichen zwischen Patientinnen, die mit Estradiol/Norethisteronacetat oder ähnlichen Arzneimitteln und solchen, die mit Placebo behandelt wurden, und die in der Fallbeurteilung möglicherweise in Kausalzusammenhang mit der Behandlung stehen, sind im Folgenden beschrieben:

Organsystemklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		genitale Candidiasis oder Vaginitis, siehe auch „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“				



Organsystemklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Immunsystems			Hypersensibilität siehe auch „Er- krankungen der Haut und des Unterhautzellge- webes“			anaphylaktische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstö- rungen		Flüssigkeitsretention, siehe auch „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Ver- abreichungsort“				
Psychiatrische Erkrankungen		Depressionen* oder Verschlechterung von Depressionen Nervosität* Labilität		Störungen der Libido		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmer- zen*	Migräne oder Ver- schlechterung von Migräne Schwindel* Schlafstörungen*	Schwindelgefühl	Paraesthesie		
Gefäßerkrankun- gen			oberflächliche Thrombophlebitis	Lungenembo- lie, tiefe Thrombo- phlebitis		
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts		Übelkeit Bauchschmerzen* Blähungen Unwohlsein Durchfall* Dyspepsie*	Völlegefühl Erbrechen			
Leber- und Gallenerkrankun- gen			Gallenblasener- krankung Cholelithiasis		cholestatiche Gelbsucht	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellge- webes		Akne* Hautausschlag Pruritus* trockene Haut	Alopezie Hirsutismus Urtikaria Hautverfärbung*			
Skelett- muskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkran- kungen		Rückenschmerzen Schmerzen in den Extremitäten Krämpfe in den Beinen		Myasthenie		



Organsystemklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustschmerzen* oder Empfindlichkeit der Brust Dysmenorrhö* menstruelle Störung* irreguläre vaginale Hämmorrhagie	Ödeme in der Brust Brustvergrößerung* Entstehung, Wiederauftreten oder Vergrößerung von Uterusmyomen Menorrhagie* vaginaler Ausfluss* Uteruskrämpfe vaginale Infektionen Endometriumhyperplasie	Brustkrebs	Uterusleiomyom Eileiterzysten Endozervikalpolypen		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		periphere Ödeme* Schmerzen Asthenie Gewichtszunahme*	unzureichende therapeutische Wirkung			
Untersuchungen			Anstieg der Transaminasen			

(*) Nebenwirkungen, die durch Estrogene und Gestagene bedingt werden, traten weniger häufig bei niedrigeren Dosisstärken auf

(**) nach Markteinführung berichtet

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 die Erhöhung des Risikos geringer als bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten.
- Die Höhe des Risikos ist abhängig von der Anwendungsdauer (siehe Abschnitt 4.4).
- Es werden nachfolgend Abschätzungen des absoluten Risikos basierend auf den Ergebnissen der größten randomisierten, placebokontrollierten Studie (WHI-Studie) und der bislang größten Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien dargestellt:

Bislang größte Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien

Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger Anwendung bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

Alter zu Beginn der HRT (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Nichtanwenderinnen einer HRT über 5 Jahre (50–54 Jahre)*	Relatives Risiko	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 5 Jahren
HRT nur mit Estrogen			
50	13,3	1,2	2,7
Kombinierte Therapie mit Estrogen und Gestagen			
50	13,3	1,6	8,0

* bezogen auf Baseline-Inzidenzraten in England im Jahr 2015 bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

Hinweis: Da sich die Hintergrundinzidenz von Brustkrebs von EU-Land zu EU-Land unterscheidet, ändert sich die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.



Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 10-jähriger Anwendung bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

Alter zu Beginn der HRT (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Nichtanwenderinnen einer HRT über 10 Jahre (50–59 Jahre)*	Relatives Risiko	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 10 Jahren
HRT nur mit Estrogen			
50	26,6	1,3	7,1
Kombinierte Therapie mit Estrogen und Gestagen			
50	26,6	1,8	20,8

* bezogen auf die Ausgangs-Inzidenzraten in England im Jahr 2015 bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)
Hinweis: Da sich die Hintergrundinzidenz von Brustkrebs von EU-Land zu EU-Land unterscheidet, ändert sich die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.

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

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

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

Endometriumkarzinom-Risiko

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 einer 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 Gabe 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 [95% KI 0,8 – 1,2]).

Ovarialkarzinom-Risiko

Die Anwendung von Estrogen-Monoarzneimitteln oder kombinierten Estrogen-Gestagen-Kombinationsarzneimitteln zur HRT ist mit einem geringfügig erhöhten Risiko verbunden, dass ein Ovarialkarzinom diagnostiziert wird (siehe Abschnitt 4.4).

Aus einer Metaanalyse 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 % KI 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 Thromboembolie

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. 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:

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*			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Orale kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie			
50 – 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

* Studie bei Frauen ohne Uterus

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 Risiko insgesamt bei Frauen unter einer HRT mit zunehmendem Alter (siehe Abschnitt 4.4.).

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

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

* Es wurde nicht zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall unterschieden.

In der nachfolgenden Tabelle sind Nebenwirkungen aus klinischen Studien kombiniert mit Nebenwirkungen aus den Erfahrungen nach der Markteinführung aufgeführt. Die Nebenwirkungen sind entsprechend dem Organklassensystem in MedDRA aufgeführt. Die Häufigkeiten sind nicht bekannt.

Nebenwirkungen

Psychiatrische Erkrankungen	Reizbarkeit
Erkrankungen des Herzens	Palpitationen
Gefäßerkrankungen	Epistaxis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Spasmen der Muskulatur
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustspannen Vaginaler Ausfluss. Während der ersten Monate der Behandlung kann eine Metrorrhagie auftreten, die gewöhnlich vorübergehend ist.
Untersuchungen	verminderte Glucose-Toleranz abnormale Leberfunktionstests
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit

Erfahrung nach Markteinführung

Zusätzlich zu den oben erwähnten Nebenwirkungen wurden die Folgenden spontan gemeldet und stehen in der Fallbeurteilung möglicherweise in Kausalzusammenhang mit der Gabe von Estradiol/Norethisteronacetat. Die Melderate dieser spontanen Nebenwirkungen ist sehr niedrig (< 1/10.000 Patientenjahre).

- Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen): Endometriumkarzinom
- Psychiatrische Erkrankungen: Schlaflosigkeit, Angst
- Erkrankungen des Nervensystems: Schlaganfall
- Augenerkrankungen: Sehstörungen
- Gefäßerkrankungen: Hypertonieverschlechterung
- Herzerkrankungen: Herzinfarkt

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Dyspepsie, Erbrechen
- Leber- und Gallenerkrankungen: Gallenblasenerkrankung, Verschlechterung von Gallensteinleiden, wieder auftretende Gallensteinleiden
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Seborrhö, Hautausschlag, Angioödem
- Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse: vulvovaginaler Pruritus
- Untersuchungen: Gewichtsabnahme, erhöhter Blutdruck

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

- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Chloasma, Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura
- wahrscheinliche Demenz bei Frauen im Alter von über 65 Jahren (siehe Abschnitt 4.4)
- cholestatische Gelbsucht
- Gallenblasenerkrankung
- Durchfall
- trockene Augen; Veränderungen in der Zusammensetzung der Tränenflüssigkeit

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

Symptome einer Überdosierung mit oralen Estrogenen sind Brustspannen, Übelkeit, Erbrechen und/oder Metrorrhagie. Überdosierung mit Gestagenen kann zu depressiver Verstimmung, Müdigkeit, Akne und Hirsutismus führen. Es gibt kein spezifisches Antidot; die Behandlung sollte symptomatisch durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen
ATC-Code: G03FA01

Wirkmechanismus

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 der Ovariectomie vor.

Norethisteronacetat:

Synthetisches Gestagen mit vergleichbaren Wirkungen wie Progesteron, einem natürlichen weiblichen Sexualhormon. Da Estrogene das Endometriumwachstum fördern, erhöht die ungehinderte Estrogengabe das Risiko von Endometriumhyperplasie und -karzinom. Die Zugabe eines Gestagens reduziert das estrogenbedingte Risiko einer Endometriumhyperplasie bei Frauen ohne Hysterektomie.

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

ESTRAMON *comp* ist eine kontinuierlich kombinierte Hormonsubstitutionstherapie, die mit dem Ziel gegeben wird, Abbruchblutungen zu verhindern, die in Verbindung mit einer zyklischen oder sequenziellen

Hormonsubstitutionstherapie auftreten. Amenorrhö (keine Blutung oder Schmierblutung) wurde bei 94 % der Frauen im 10.-12. Behandlungsmonat beobachtet. Blutungen oder Schmierblutungen traten bei 30 % der Frauen in den ersten drei Behandlungsmonaten und bei 6 % im 10.-12. Behandlungsmonat auf.

Estrogenmangel in der Menopause geht mit einem erhöhten Knochenumsatz und einem Verlust an Knochenmasse einher. Die Wirkung von Estrogenen auf die Knochenmineraldichte 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.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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.

Die Wirkung von Estradiol/Norethisteronacetat auf die Knochenmineraldichte wurde in einer zweijährigen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie bei postmenopausalen Frauen untersucht (n = 327, davon 48 mit Estradiol/Norethisteronacetat behandelt). Alle Frauen erhielten täglich zusätzlich 1.000 mg Calcium. Estradiol/Norethisteronacetat verhinderte signifikant den Knochenverlust in der Lendenwirbelsäule, in der Hüfte, im Unterarm sowie im Gesamtkörper, im Vergleich zu Frauen, die mit Placebo und Calcium behandelt wurden. Bei früh-postmenopausalen Frauen (1-5 Jahre nach der letzten Menstruation), die 2 Jahre mit Estradiol/Norethisteronacetat behandelt wurden, betrug die prozentuale Änderung des Ausgangswertes der Knochenmineraldichte in der Lendenwirbelsäule, im Oberschenkelhals und im femoralen Trochanter $5,4 \pm 0,7$ %, $2,9 \pm 0,8$ % und $5,0 \pm 0,9$ %. Nach 2-jähriger Behandlung mit Estradiol/Norethisteronacetat betrug der prozentuale Anteil an Frauen, deren Knochenmineraldichte entweder gleich blieb oder sich erhöht hatte, 91 %.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Estradiol

Resorption

Mikronisiertes 17 β -Estradiol wird nach oraler Verabreichung schnell aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und unterliegt einem ausgeprägten First-Pass-Metabolismus in der Leber und im Darm.

Verteilung

Innerhalb von 6 Stunden nach Einnahme einer Estradiol/Norethisteronacetat-Filmtablette werden maximale Plasmakonzentrationen von ca. 44 pg/ml (161 pmol/l) (im Bereich 30-53 pg/ml [110-194 pmol/l]) erreicht. 17 β -Estradiol hat eine Plasmahalbwertszeit von ca. 18 Stunden. 17 β -Estradiol ist an SHBG (37 %) und Albumin (61 %) gebunden, nur ungefähr 1-2 % zirkulieren frei.

Biotransformation

Die Metabolisierung von 17 β -Estradiol findet vorwiegend in der Leber und im Darm statt, aber auch in den Zielorganen. Es werden weniger aktive und inaktive Metaboliten, einschließlich Estron, Katecholestrogenen und verschiedenen Estrogensulfaten und Glukuroniden, gebildet. Estrogene werden zum Teil mit der Galle ausgeschieden, hydrolysiert und reabsorbiert (enterohepatischer Kreislauf). Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend mit dem Urin in biologisch inaktiver Form.

Norethisteronacetat

Resorption

Nach oraler Verabreichung wird Norethisteronacetat schnell resorbiert und in Norethisteron (NET) umgewandelt. Es unterliegt einem First-Pass-Metabolismus in der Leber und im Darm.

Verteilung

Innerhalb von 1 Stunde nach Einnahme von 1 mg werden maximale Plasmakonzentrationen von ca. 9 ng/ml (30 nmol/l) (im Bereich von 6-11 ng/ml [20-37 nmol/l]) erreicht. NET hat eine terminale Plasmahalbwertszeit von ca. 10 Stunden. NET ist an SHBG (36 %) und Albumin (61 %) gebunden.



Biotransformation und Elimination

Die wichtigsten Metaboliten sind Isomere von 5 α -Dihydro-NET und von Tetrahydro-NET, die vorwiegend mit dem Urin als Sulfatkonjugate oder Glukuronide ausgeschieden werden.

Die Pharmakokinetik von Estradiol wird durch Norethisteronacetat nicht beeinflusst.
Pharmakologische Untersuchungen bei älteren Frauen wurden nicht durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die akute Toxizität von Estrogenen ist gering. Auf Grund von bekannten Unterschieden zwischen verschiedenen Tierarten und zwischen Tier und Mensch weisen präklinische Ergebnisse einen geringen voraussagenden Wert für die Gabe von Estrogenen in Menschen auf.

In Studien wies Estradiol oder Estradiol-Valerat in relativ geringer oraler Dosis einen embryoletalen Effekt bei Tieren auf. Fehlbildungen des Urogenitaltraktes und Feminisierung von männlichen Feten wurden beobachtet.

Norethisteron, wie andere Gestagene, bewirkt eine Virilisierung von weiblichen Feten bei Ratten und Affen. Nach hohen oralen Dosen von Norethisteron wurden embryoletale Effekte beobachtet.

Durch längerfristige, kontinuierliche Gabe von natürlichen und synthetischen Estrogenen und Norethisteron stieg die Tumorfrequenz in bestimmten hormonabhängigen Geweben bei einigen Tierarten an.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
Maisstärke
Hochdisperses Siliciumdioxid

Tablettenüberzug

Lactose-Monohydrat
Hypromellose
Macrogol 4000
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Filmtabletten sind in transparenten PVC/PVDC/Aluminiumblisterpackungen verpackt.

Packungsgrößen: 1x28 und 3x28 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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



7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

76749.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Mai 2010
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10. Juli 2012

10. STAND DER INFORMATION

April 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig