

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Femoston mite - Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede weiße Tablette enthält Estradiol-Hemihydrat, entsprechend 1 mg Estradiol.

Jede graue Tablette enthält Estradiol-Hemihydrat, entsprechend 1 mg Estradiol und 10 mg Dydrogesteron.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat

Lactose-Monohydrat 119,1 mg (weiße Filmtabletten) und Lactose-Monohydrat 110,2 mg (graue Filmtabletten)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „379“ auf einer Seite (7 mm).

Weiß 1 mg Filmtabletten und grau 1 mg/10 mg Filmtabletten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei Estrogenmangelsymptomen bei postmenopausalen Frauen, deren letzte Periode mindestens 6 Monate zurückliegt.

Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen, die ein hohes Risiko zukünftiger Frakturen haben und die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen (siehe Abschnitt 4.4).

Erfahrungen in der Behandlung von Frauen, die älter als 65 Jahre sind, liegen nur begrenzt vor.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Femoston mite ist eine kontinuierlich-sequentielle Hormonersatztherapie zum Einnehmen.

Das Estradiol wird kontinuierlich dosiert. Dydrogesteron wird sequentiell während der letzten 14 Tage eines 28-tägigen Zyklus zusätzlich gegeben.

Die Behandlung wird mit 1 x täglich einer weißen Filmpille mit 1 mg Estradiol während der ersten 14 Tage begonnen, gefolgt von 1x täglich einer grauen Filmpille mit 1 mg Estradiol und 10 mg Dydrogesteron während der zweiten 14 Zyklustage, wie auf der 28-Tage Kalenderpackung angegeben.

Femoston mite - Filmpillen sollten kontinuierlich ohne Unterbrechung zwischen den einzelnen Packungen eingenommen werden.

Sowohl zu Beginn als auch bei Fortsetzung der Behandlung postmenopausaler Symptome ist die niedrigste wirksame Dosis für die kürzeste Therapiedauer (siehe auch Abschnitt 4.4) anzuwenden.

Im Allgemeinen sollte eine sequentiell kombinierte Behandlung mit Femoston mite (1 mg Estradiol bzw. 1 mg Estradiol/10 mg Dydrogesteron) beginnen.

Abhängig vom Erfolg der Behandlung kann die Dosis an den individuellen Bedarf angepasst werden.

Patientinnen, die von einer anderen kontinuierlich sequentiellen oder zyklischen Therapie zu Femoston mite wechseln, sollten den 28-Tage-Zyklus des vorigen Regimes beenden, und anschließend die Femoston mite Behandlung beginnen.

Patientinnen, die von einer kontinuierlich kombinierten Hormonersatztherapie zu Femoston mite wechseln, können mit der Behandlung jederzeit beginnen.

Falls eine Dosis vergessen wurde, wird empfohlen, die vergessene Tablette so bald als möglich einzunehmen. Wenn jedoch bereits mehr als 12 Stunden vergangen sind, ist die nächste Dosis zum gewohnten Zeitpunkt einzunehmen, ohne die vergessene Tabletteneinnahme nachzuholen. Die Möglichkeit von Durchbruch- oder Schmierblutungen kann erhöht sein.

Femoston mite kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Kinder und Jugendliche:

Es gibt keine relevante Indikation für die Anwendung von Femoston mite bei Kindern und Jugendlichen.

4.3 Gegenanzeigen:

- bestehendes oder vermutetes Mammakarzinom oder Mammakarzinom in der Anamnese
- 1. bestehende oder vermutete estrogenabhängige maligne Tumore (z. B. Endometriumkarzinom)
- 2. diagnostisch nicht abgeklärte Genitalblutung
- 3. unbehandelte Endometriumhyperplasie
- 4. vorangegangene oder bestehende venöse Thromboembolie (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)
- 5. bestehende thrombophile Erkrankungen (z. B.: Protein C-, Protein S- oder Antithrombin-Störungen; siehe Abschnitt 4.4)
- 6. bestehende oder kürzlich aufgetretene arterielle thromboembolische Erkrankungen (z. B. Angina pectoris, Myokardinfarkt)
- akute Lebererkrankung oder Lebererkrankung in der Anamnese, solange sich die

Leberfunktionswerte noch nicht normalisiert haben

1. Porphyrie
2. Meningeom oder Meningeom in der Anamnese.
3. Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zur Behandlung postmenopausaler Symptome sollte eine HRT nur bei Symptomen begonnen werden, welche die Lebensqualität beeinträchtigen. In jedem Fall ist mindestens einmal jährlich eine sorgfältige Abschätzung von Risiken und Nutzen vorzunehmen, und die HRT soll nur so lange fortgeführt werden, wie der Nutzen die Risiken überwiegt.

Belege über die Risiken im Zusammenhang mit einer HRT in der frühen Menopause sind limitiert. Dennoch kann das Nutzen/Risiko Verhältnis auf Grund des niedrigeren absoluten Risikos bei jüngeren Frauen besser sein als bei älteren Frauen.

Medizinische Untersuchung/Kontrolluntersuchung:

Vor Beginn bzw. Wiederaufnahme einer Hormonsubstitutionstherapie ist eine vollständige Eigen- und Familienanamnese zu erheben. Die körperliche Untersuchung (einschließlich Unterleib und Brust) soll sich an diesen Anamnesen sowie den Gegenanzeigen und Warnhinweisen zur Anwendung orientieren. Während der Behandlung werden regelmäßige Kontrolluntersuchungen empfohlen, die sich in Häufigkeit und Art nach der einzelnen Frau richten. Die Frauen sollen darüber aufgeklärt werden, welche Veränderungen der Brüste sie dem Arzt mitteilen müssen (siehe „Mammakarzinom“ weiter unten). Die Untersuchungen, einschließlich entsprechender bildgebender Verfahren wie z. B. Mammographie, sind entsprechend der gegenwärtig üblichen Vorsorgepraxis und den klinischen Notwendigkeiten der einzelnen Frau durchzuführen.

Erkrankungen, die eine Überwachung erfordern:

Wenn eine der nachfolgenden Erkrankungen vorliegt, früher aufgetreten ist und/oder sich während einer Schwangerschaft oder vorhergehenden Hormontherapie verschlechtert hat, soll die Patientin sorgfältig überwacht werden. Es sollte berücksichtigt werden, dass diese Krankheiten während der Behandlung mit Femoston mite wieder auftreten oder sich

verschlechtern können, im Besonderen:

4. Leiomyom (Gebärmutterfibrom) oder Endometriose
5. Risikofaktoren für thromboembolische Erkrankungen (siehe weiter unten)
6. Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumore, z. B. Mammakarzinom bei Verwandten ersten Grades
7. Hypertonie
8. Lebererkrankungen (z. B. Leberadenome)
9. Diabetes mellitus mit oder ohne Gefäßbeteiligung
10. Cholelithiasis
11. Migräne oder (starke) Kopfschmerzen
12. Systemischer Lupus erythematodes
13. Endometriumhyperplasie in der Anamnese (siehe unten)
14. Epilepsie
15. Asthma
16. Otosklerose

Gründe für einen sofortigen Abbruch der Therapie:

Die Behandlung ist abubrechen, wenn eine Gegenanzeige auftritt bzw. wenn folgende Umstände eintreten:

17. Ikterus oder Verschlechterung der Leberfunktion
18. Signifikanter Blutdruckanstieg
19. Erstmaliges Auftreten von migräneartigen Kopfschmerzen
20. Schwangerschaft

Endometriumhyperplasie und Endometriumkarzinom:

1. Bei Frauen mit intaktem Uterus ist das Risiko einer Endometriumhyperplasie bzw. eines Endometriumkarzinoms erhöht, wenn Estrogene über einen längeren Zeitraum allein verabreicht werden. Das Risiko eines Endometriumkarzinoms ist bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie in Abhängigkeit von der Therapiedauer und der Dosierung 2-12 fach

höher verglichen mit Nicht-Anwenderinnen (siehe Abschnitt 4.8). Nach Beendigung der Therapie kann das Risiko über mindestens 10 Jahre erhöht bleiben.

2. Die zusätzliche zyklische Gabe eines Gestagens über mindestens 12 Tage pro 28-tägigen Zyklus oder eine kontinuierlich kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie kann bei nicht hysterektomierten Frauen dieses mit der Estrogen-Monotherapie zusammenhängende Risiko verhindern.
1. In den ersten Behandlungsmonaten können Durchbruch- oder Schmierblutungen auftreten. Kommt es im Laufe der Behandlung zu Durchbruch- oder Schmierblutungen oder bleiben diese nach Abbruch der Behandlung bestehen, sollte der Ursache nachgegangen werden. Dies kann auch eine Endometriumbiopsie beinhalten, um maligne Erkrankungen des Endometriums auszuschließen.

Mammakarzinom:

Die gesamten bekannten Daten zeigen ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie oder eine Estrogen-Monotherapie erhalten. Dieses Risiko ist von der Dauer der HRT abhängig.

Kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie

1. Die randomisierte Placebo-kontrollierte Untersuchung, die Women's Health Initiative Study (WHI) und eine Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien zeigten gleichermaßen nach 3 (1-4) Jahren Therapiedauer ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen, die eine Estrogen-Gestagen-Kombination als HRT anwenden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Estrogen-Monotherapie

2. Die WHI-Studie zeigte kein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei hysterektomierten Frauen unter Estrogen-Monotherapie. Anwendungsbeobachtungen berichteten zumeist von einem geringfügig erhöhten Brustkrebsdiagnoserisiko, welches niedriger ist, als bei Anwenderinnen einer Estrogen-Gestagen-Kombination gefunden wurde (siehe Abschnitt 4.8).

Ergebnisse einer großen Metaanalyse zeigten, dass das erhöhte Risiko nach Beendigung der Therapie sinkt, dabei hängt die Zeit, die benötigt wird, um zum Ausgangswert zurückzukehren, von der Dauer der vorangegangenen Hormonersatztherapie ab. Wenn die HRT mehr als 5 Jahre lang angewendet wurde, kann das Risiko über einen Zeitraum von 10 Jahren oder länger andauern.

HRT, besonders eine Estrogen-Gestagen-kombinierte Behandlung, erhöht die Dichte mammographischer Aufnahmen, was die radiologische Detektion von Brustkrebs beeinträchtigen kann.

Ovarialkarzinom:

Das Ovarialkarzinom ist viel seltener als Brustkrebs. Epidemiologische Erkenntnisse einer großen Meta-Analyse lassen auf ein leicht erhöhtes Risiko bei Frauen schließen, die im Rahmen einer HRT Estrogen-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 geringer ist (siehe Abschnitt 4.8).

Venöse Thromboembolien:

1. Eine HRT ist mit einem 1,3 bis 3-fachen Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie (VTE), z. B. einer tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie verbunden. Das Auftreten eines solchen thromboembolischen Ereignisses ist im ersten Jahr der HRT wahrscheinlicher als zu einem späteren Zeitpunkt (siehe Abschnitt 4.8).
2. Patientinnen mit anamnestisch bekannter Thrombophilie haben ein erhöhtes VTE-Risiko. HRT kann dieses Risiko erhöhen. Eine HRT ist daher bei diesen Patientinnen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
3. Allgemein anerkannte Risikofaktoren für eine VTE sind: Anwendung von Estrogenen, höheres Alter, größere Operationen, längere Immobilisation, erhebliche Adipositas ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$), Schwangerschaft/Zeit nach der Geburt, systemischer Lupus erythematodes (SLE) und Krebs. Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle einer Varikose bei einer VTE.

Wie bei allen post-operativen Patienten müssen prophylaktische Maßnahmen zur Verhinderung thromboembolischer Komplikationen nach einem chirurgischen Eingriff erwogen werden. Wenn nach einer geplanten Operation mit einer längeren Ruhigstellung zu rechnen ist, wird eine vorübergehende Unterbrechung der HRT, soweit möglich, vier bis sechs Wochen vor dem Eingriff empfohlen. Die Behandlung soll erst dann wieder aufgenommen werden, wenn die Patientin wieder vollständig mobil ist.

1. Bei Frauen mit keiner VTE in der persönlichen Krankengeschichte, bei denen aber ein Verwandter 1. Grades in der Krankengeschichte eine Thrombose im jugendlichen Alter aufweist, kann ein Screening angeboten werden, wobei eine sorgfältige Beratung über dessen Begrenztheit erfolgen muss (nur ein Teil der thrombophilen Erkrankungen wird während eines Screenings erkannt).
 2. Wird eine thrombophile Erkrankung identifiziert, die isoliert von Thrombosen bei Familienmitgliedern oder schwerwiegend ist (wie z. B.; Protein C-, Protein S- oder Antithrombin-Störungen oder eine Kombination dieser Störungen), ist eine HRT kontraindiziert.
 3. Bei Frauen, die bereits mit Antikoagulanzen behandelt werden, ist eine sorgfältige Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses einer HRT vorzunehmen.
-
1. Wenn Symptome einer VTE nach Behandlungsbeginn auftreten, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen. Patientinnen sollten darauf aufmerksam gemacht werden, sofort eine Ärztin/einen Arzt aufzusuchen, wenn mögliche Symptome eines thromboembolischen Ereignisses auftreten (z. B. schmerzhaftes Anschwellen eines Beines, plötzliche Schmerzen im Brustkorb, Dyspnoe).

Koronare Herzerkrankung (KHK):

Aus randomisierten, kontrollierten klinischen Studien gibt es keine Hinweise auf einen Schutz gegen einen Myokardinfarkt, bei Frauen mit oder ohne vorbestehender KHK, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen- oder Estrogen-Monotherapie erhielten.

Kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie:

Das relative Risiko für eine KHK ist während einer kombinierten Estrogen-Gestagen-Therapie leicht erhöht. Da das grundlegende absolute Risiko einer KHK stark vom Alter abhängt, ist die Zahl zusätzlicher Fälle einer KHK auf Grund einer Estrogen-Gestagen-Therapie bei gesunden Frauen nahe der Menopause sehr gering, steigt aber mit dem Alter an.

Estrogen-Monotherapie:

Randomisiert kontrollierte Daten ergaben kein erhöhtes Risiko für eine KHK bei hysterektomierten Frauen, die eine Estrogen-Monotherapie einnahmen.

Ischämischer Schlaganfall:

Eine kombinierte Estrogen-Gestagen- und eine Estrogen-Monotherapie sind mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten ischämischen Schlaganfallrisiko verbunden. Das relative Risiko ändert sich nicht mit dem Alter oder der Zeit seit der Menopause. Dennoch, da das grundlegende Schlaganfallrisiko stark altersabhängig ist, steigt das Gesamtrisiko für Frauen die eine HRT erhalten mit dem Alter an (siehe Abschnitt 4.8).

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 5fache der oberen Norm (ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel, wie z. B. KOK, anwandten. Zudem wurden bei Behandlung mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Erhöhungen der ALT bei Anwenderinnen von ethinylestradiolhaltigen Arzneimitteln, wie KOK, beobachtet. Bei Frauen, die Arzneimittel mit anderen Estrogenen als Ethinylestradiol, wie 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.

Meningeom

In Verbindung mit der Anwendung von Estradiol/Dydrogesteron wurde über das Auftreten von Meningeomen (einzeln und multiple) berichtet. Die Patientinnen sollten gemäß der klinischen Praxis auf Anzeichen und Symptome von Meningeomen überwacht werden. Wenn bei einer Patientin ein Meningeom diagnostiziert wird, müssen alle Femoston mit ethinylestradiolhaltigen Behandlungen abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.3). Nach dem Abbruch der Behandlung wurde ein Schrumpfen des Tumors beobachtet.

Sonstige Erkrankungen:

1. Da Estrogene eine Flüssigkeitsretention verursachen können, sollen Patientinnen mit Herz- oder Nierenfunktionsstörungen sorgfältig überwacht werden.

2. Frauen mit einer vorbestehenden Hypertriglyceridämie sollen während einer Estrogensersatztherapie oder einer HRT engmaschig überwacht werden, da in seltenen Fällen unter einer Estrogentherapie massiv erhöhte Plasmatriglyceridspiegel, die zu Pankreatitis führen, beschrieben wurden.
3. Exogene Estrogene können Symptome eines hereditären oder erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.
4. Estrogene erhöhen das thyroxinbindende Globulin (TBG). Dies führt zu einer erhöhten Konzentration von im Blut zirkulierendem Gesamtschilddrüsenhormon, was sich anhand des proteingebundenen Iods (PBI), der T4-Spiegel (mittels Säulen- oder Radioimmunoassay) bzw. der T3-Spiegel (mittels Radioimmunoassay) erkennen lässt. Die T3-Resin-Aufnahme ist herabgesetzt, was das erhöhte TBG widerspiegelt. Die Konzentrationen von freiem T4 und freiem T3 bleiben unverändert. Im Serum können andere Trägerproteine erhöht sein, wie das kortikoidbindende Globulin (CBG) oder das sexualhormonbindende Globulin (SHBG). Dies führt zu einer erhöhten Konzentration von zirkulierenden Kortikosteroiden bzw. steroidal Sexualhormonen. Die Konzentrationen von freien oder biologisch aktiven Hormonen bleiben unverändert. Andere Plasmaproteine können erhöht sein (Angiotensinogen/Renin-Substrat, alpha-1-Antitrypsin, Ceruloplasmin).
5. Eine HRT führt nicht zu einer Verbesserung der kognitiven Funktion. Es gibt einige Beweise für ein erhöhtes Risiko einer möglichen Demenz bei Frauen, die nach dem 65. Lebensjahr die Behandlung mit einer kontinuierlich kombinierten oder Estrogen-Monotherapie beginnen.
6. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Diese Estrogen-Gestagen Kombinationsbehandlung ist nicht zur Empfängnisverhütung geeignet.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Die Wirksamkeit von Estrogenen und Gestagenen kann beeinträchtigt sein:

1. Der Abbau von Estrogenen und Gestagenen kann durch die gleichzeitige Gabe von Substanzen verstärkt werden, die bekanntlich arzneistoffmetabolisierende Enzyme,

speziell Cytochrom-P 450-Enzyme induzieren, wie Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) und Antiinfektiva (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz).

2. Ritonavir und Nelfinavir, beide bekanntermaßen starke Inhibitoren, zeigen auch induzierende Eigenschaften, wenn sie gemeinsam mit Steroidhormonen verabreicht werden.
3. Pflanzliche Präparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können die Metabolisierung von Estrogenen und Gestagenen induzieren.
4. Klinisch kann sich ein beschleunigter Abbau von Estrogenen und Gestagenen in einer herabgesetzten Wirkung und in einem veränderten uterinen Blutungsprofil bemerkbar machen.

Auswirkungen einer Hormonersatztherapie mit Östrogenen auf andere Arzneimittel:

Bei Östrogen-enthaltenden hormonellen Kontrazeptiva zeigte sich bei gleichzeitiger Einnahme aufgrund der Induktion einer Lamotrigin-Glucuronidierung eine signifikante Verringerung der Plasmakonzentration von Lamotrigin. Dies kann die Anfallskontrolle verringern. Obwohl eine mögliche Wechselwirkung zwischen einer Hormonersatztherapie und Lamotrigin nicht untersucht wurde, ist anzunehmen, dass eine ähnliche Wechselwirkung besteht und sie bei Frauen, die beide Arzneimittel zusammen einnehmen, zu einer Reduktion der Anfallskontrolle führen kann.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

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 5fache der oberen Norm (ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel, wie z. B. KOK, anwandten. Darüber hinaus wurden auch bei Patientinnen, die mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir behandelt wurden, ALT-Erhöhungen bei Frauen beobachtet, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie KOK einnahmen.

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:

Femoston mite ist während der Schwangerschaft nicht indiziert. Wenn unter der Behandlung mit Femoston mite eine Schwangerschaft eintritt, muss das Präparat sofort abgesetzt werden.

Es gibt keine adäquaten Anwendungsdaten von Estradiol/Dydrogesteron bei schwangeren Frauen. Die Ergebnisse der meisten bislang durchgeführten relevanten epidemiologischen Studien in Bezug auf eine unbeabsichtigte fetale Exposition gegenüber Estrogenen + Gestagenen liefern keinen Hinweis auf eine teratogene oder fetotoxische Wirkung.

Stillzeit

Femoston mite ist während der Stillzeit nicht indiziert.

Fertilität

Femoston mite ist im gebärfähigen Alter nicht indiziert.

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

Femoston mite hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und/oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Estradiol/Dydrogesteron in klinischen Studien behandelt wurden, waren Kopfschmerzen, abdominale Schmerzen, Brustschmerzen/Spannen und Rückenschmerzen.

Folgende Nebenwirkungen wurden in den unten angeführten Häufigkeiten in klinischen Studien (n = 4.929) beobachtet. *Spontane Nebenwirkungsmeldungen, die nicht in klinischen Studien beobachtet wurden, sind der Häufigkeitskategorie „Selten“ zugeordnet:

MedDRA Systemorganklassen	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	Cystitis-ähnliche Symptome	
Gutartige, bösartige und nicht-spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			Vergrößerung von Leiomyomen	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Hämolytische Anämie*
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit	
Psychiatrische Erkrankungen		Depression, Nervosität	Veränderungen der Libido	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Migräne, Schwindel		Meningeom*
Augenerkrankungen				Hornhautverkrümmung*, Kontaktlinsenunverträglichkeit*
Herzerkrankungen				Myokardinfarkt
Gefäßerkrankungen			Venöse Thromboembolie, Hypertonie, periphere Gefäßerkrankung, Varizen	Schlaganfall*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominale Schmerzen	Nausea, Erbrechen, Bauchblähung (einschließlich Flatulenz)	Dyspepsie	
Leber- und			Leberfunktionsstö	

Gallenerkrankungen			rung, manchmal mit Gelbsucht, Asthenie oder Malaise und abdominalen Schmerzen, Gallenblasenerkrankung	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Allergische Hautreaktionen (z. B. Ausschlag, Urtikaria, Pruritus)		Angioödem, vaskuläre Purpura, Erythema nodosum*, Chloasma oder Melasma, welche nach Absetzen des Arzneimittels persistieren können*
Skelettmuskel-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Rückenschmerzen			Beinkrämpfe*
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustschmerzen / Spannen	Menstruationsstörungen (einschließlich postmenopausale Schmierblutungen, Metrorrhagie, Menorrhagie, Oligo-/Amenorrhoe, irreguläre Menstruation, Dysmenorrhoe), Unterleibsschmerzen, zervikaler Ausfluss	Vergrößerung der Brust, prämenstruelles Syndrom	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenische Zustände (Asthenie, Müdigkeit, Malaise), peripheres Ödem		
Untersuchungen		Gewichtszunahme	Gewichtsabnahme	

			e	
--	--	--	---	--

Brustkrebsrisiko

1. Bei Frauen, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie über mehr als 5 Jahre erhielten, wurde über ein bis zu 2-fach erhöhtes Risiko für eine Brustkrebsdiagnose berichtet.
2. Das erhöhte Risiko ist bei Frauen, die eine Estrogen-Monotherapie erhalten, geringer als bei Frauen, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie anwenden.
3. Die Höhe des Risikos hängt von der Anwendungsdauer ab (siehe Abschnitt 4.4).
4. Es werden Abschätzungen des absoluten Risikos basierend auf den Ergebnissen der größten randomisierten placebokontrollierten Studie (WHI-Studie) und der bislang größten Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien im Folgenden präsentiert.

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 1000 Nichtanwenderinnen einer HRT über 5 Jahre (50-54 Jahre)*	Risikoquotient	Zusätzliche Fälle pro 1000 HRT Anwenderinnen nach 5 Jahren
		Estrogen-mono-HRT	
50	13,3	1,2	2,7
		Kombinierte Estrogen-Gestagen HRT	
50	13,3	1,6	8,0
* Bezogen auf Baseline-Inzidenzraten in England 2015 bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m ²). Hinweis: Da die zu Grunde liegende Inzidenz für Brustkrebs innerhalb der EU-Staaten variiert, verändert sich auch 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 1000 Nichtanwenderinnen	Risikoquotient	Zusätzliche Fälle pro 1000 HRT
---------------------------------	--------------------------------------	----------------	--------------------------------

	einer HRT über eine Periode von 10 Jahren (50-59 Jahre)*		Anwenderinnen nach 10 Jahren
		Estrogen-mono-HRT	
50	26,6	1,3	7,1
		Kombinierte Estrogen-Gestagen HRT	
50	26,6	1,8	20,8
* Bezogen auf Baseline-Inzidenzraten in England 2015 bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²). Hinweis: Da die zu Grunde liegende Inzidenz für Brustkrebs innerhalb der EU-Staaten variiert, verändert sich auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.			

WHI – Studie – Zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger Anwendung

Altersbereich (Jahre)	Inzidenz pro 1000 Frauen im Placeboarm über 5 Jahren	Risikoquotient und 95%KI	Zusätzliche Fälle pro 1000 HRT Anwenderinnen über 5 Jahre (95%KI)
		CEE-Estrogen-Monotherapie	
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 - 0)*
		CEE+MPA Estrogen-Gestagen **	
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

*WHI Studie bei hysterektomierten Frauen, die kein erhöhtes Brustkrebsrisiko zeigten.

**Wird die Analyse auf Frauen beschränkt, die vor der Studie keine HRT erhielten, zeigte sich während der ersten 5 Jahre der Behandlung kein erhöhtes Risiko. Nach 5 Jahren war das Risiko gegenüber Nichtanwenderinnen erhöht.

Endometriumkarzinom-Risiko

Postmenopausale Frauen mit intaktem Uterus:

Das Risiko für ein Endometriumkarzinom liegt bei etwa 5 von 1000 Frauen mit einem intakten Uterus, die keine HRT anwenden.

Bei Frauen mit intaktem Uterus ist eine Estrogen-Monotherapie nicht indiziert, da sich das Risiko eines Endometriumkarzinoms erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

Abhängig von der Dauer der Anwendung einer Estrogen-Monotherapie und der Estrogendosis

variierte das Risiko für ein Endometriumkarzinom in epidemiologischen Studien zwischen 5 und 55 zusätzlich diagnostizierten Fällen je 1000 Frauen im Alter von 50 – 65 Jahren.

Die Zugabe eines Gestagens zur Estrogen-Monotherapie über zumindest 12 Tage je Zyklus kann dieses erhöhte Risiko verhindern. In der MWS Studie führte die Anwendung einer kombinierten (sequentiell oder kontinuierlich) HRT zu keinem erhöhten Risiko für ein Endometriumkarzinom (Risikoquotient 1,0 (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% 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 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.

Risiko für venöse Thromboembolien

Die Hormonersatztherapie wird mit einem 1,3 bis 3-fach erhöhten relativen Risiko, eine venöse Thromboembolie zu entwickeln, in Zusammenhang gebracht, z. B. tiefe Bein- oder Beckenvenenthrombose und Lungenembolie. Das Auftreten eines solchen Ereignisses ist im ersten Jahr einer HRT wahrscheinlicher (siehe Abschnitt 4.4). Im Folgenden sind die Ergebnisse der WHI-Studie dargestellt:

WHI – Studie – Zusätzliches Risiko einer venösen Thromboembolie nach 5 jähriger Anwendung

Altersbereich (Jahre)	Inzidenz pro 1000 Frauen im Placeboarm über 5 Jahren	Risikoquotient und 95%KI	Zusätzliche Fälle pro 1000 HRT Anwenderinnen
Orale Estrogen-Monotherapie*			
50-59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 - 10)
Orale Estrogen-Gestagen Kombinationstherapie			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

*Studie bei hysterektomierten Frauen

Risiko für koronare Herzkrankheit (KHK)

Das Risiko einer koronaren Herzkrankheit ist bei Patientinnen über 60 Jahren, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen HRT erhalten, geringfügig erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

Schlaganfallrisiko

Die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie und einer Estrogen-Gestagen-Therapie wird mit einem bis zu 1,5 fachen erhöhten relativen Risiko, einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden, in Zusammenhang gebracht. Das Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall ist dabei nicht erhöht.

Das relative Risiko ist von Therapiedauer und Alter unabhängig. Da das grundlegende Risiko aber streng altersabhängig ist, steigt das Gesamtschlaganfallrisiko bei Patientinnen, die eine HRT erhalten, mit dem Alter an (siehe Abschnitt 4.4).

WHI – Studie – Zusätzliches Risiko eines ischämischen Schlaganfalls* nach 5 jähriger Anwendung

Altersbereich (Jahre)	Inzidenz pro 1000 Frauen im Placeboarm über 5 Jahren	Risikoquotient und 95%KI	Zusätzliche Fälle pro 1000 HRT Anwenderinnen über 5 Jahre

50-59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 - 5)
-------	---	-----------------	-----------

*Es wurde nicht zwischen ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfall unterschieden.

Andere Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit einer Estrogen/Gestagen-Behandlung berichtet wurden:

Gutartige, bösartige und nicht-spezifizierte Neubildungen:

Estrogenabhängige gutartige Neubildungen sowie bösartige Tumore wie z. B.
Endometriumkarzinom, Ovarialkarzinom, Vergrößerung eines Meningeoms

Erkrankungen des Immunsystems:

Systemischer Lupus erythematodes

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Hypertriglyceridämie

Erkrankungen des Nervensystems:

Mögliche Demenz, Chorea, Verschlechterung einer Epilepsie

Gefäßerkrankungen:

Arterielle Thromboembolie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Pankreatitis (bei Frauen mit bestehender Hypertriglyceridämie)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:

Erythema multiforme

Erkrankungen der Nieren- und Harnwege:

Harninkontinenz

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Fibrozystische Brustveränderungen, Zervixerosion

Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen:

Verschlechterung einer Porphyrie

Untersuchungen:

Erhöhung der gesamten 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Estradiol und Dydrogesteron sind Substanzen mit niedriger Toxizität.

Symptome, wie z. B. Übelkeit, Erbrechen, Brustspannen, Schwindel, abdominale Schmerzen, Benommenheit/Müdigkeit und Abbruchblutungen könnten bei einer Überdosierung auftreten. Eine spezifische, symptomatische Behandlung ist vermutlich nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Dies gilt auch für die Überdosierung bei Kindern.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Urogenitaltrakt und Sexualhormone, Gestagene und Estrogene, Sequenzialpräparate; ATC-Code: G03FB08

Estradiol:

Der Wirkstoff, synthetisches 17 β -Estradiol, ist chemisch und biologisch mit dem endogenen humanen Estradiol identisch. Es substituiert die verminderte Estrogen-Produktion bei Frauen in der Menopause und erleichtert Beschwerden in der Menopause.

Estrogene verhindern den Verlust der Knochendichte nach der Menopause oder Ovariectomie.

Dydrogesteron:

Dydrogesteron ist ein oral aktives Gestagen, und besitzt vergleichbare Aktivität wie parenteral verabreichtes Gestagen.

Da Estrogene das Wachstum des Endometriums fördern, erhöht eine alleinige Estrogengabe das Risiko für eine Endometriumhyperplasie bzw. Karzinomentstehung. Die zusätzliche Gabe eines Gestagens kann das estrogeninduzierte Risiko einer Endometriumhyperplasie bei nicht hysterektomierten Frauen weitgehend reduzieren.

Im Rahmen klinischer Prüfungen erhobene Daten:

1. Linderung der Estrogenmangelsymptome und Blutungsmuster
2. Eine Linderung klimakterischer Beschwerden wurde während den ersten Behandlungswochen erreicht.

Reguläre Entzugsblutungen traten mit Femoston mite bei 76 % der Frauen mit einer mittleren Dauer von 5 Tagen auf. Entzugsblutungen begannen normalerweise am Tag, an dem die letzte

Tablette der Gestagenphase eingenommen wurde (durchschnittlich am 28. Zyklustag). Durchbruch- und/oder Schmierblutungen traten bei ca. 23 % der Frauen während den ersten drei Behandlungsmonaten auf und bei 15 % der Frauen während 10-12 Behandlungsmonaten. Eine Amenorrhoe (keine Blutung oder Schmierblutung) trat bei 21 % der Zyklen während des ersten Behandlungsjahres auf.

1. Osteoporoseprävention:

Der Estrogenmangel in der Menopause ist assoziiert mit einem vermehrten Knochenumsatz und Abbau von Knochenmasse. Die Wirkung von Estrogen auf die Knochenmineraldichte ist dosisabhängig. Der Schutz ist offenbar so lange wirksam, wie die Behandlung fortgesetzt wird. Nach Beendigung der HRT wird die Knochenmasse wieder in vergleichbarem Maße abgebaut wie bei unbehandelten Frauen.

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- oder sonstigen osteoporotischen Frakturen reduziert. Eine HRT kann auch Frakturen bei Frauen mit geringer Knochendichte und/oder nachgewiesener Osteoporose vorbeugen, es liegen jedoch nur begrenzte Hinweise diesbezüglich vor.

Mit Femoston mite (1mg Estradiol) betrug der Anstieg der Knochenmineraldichte (BMD) im Lendenwirbelbereich $5,2 \% \pm 3,8 \%$ (Mittel $\pm$ SD). Der Prozentsatz der Frauen, die unter der Behandlung die BMD im Lendenbereich halten oder erhöhen konnten, lag bei 93 %.

Femoston mite zeigte auch Wirkung auf die BMD im Hüftbereich. Der Anstieg nach 2 Jahren Behandlung mit Femoston mite betrug $2,7 \% \pm 4,2 \%$ (Mittel $\pm$ SD) im Oberschenkelhalsknochen, $3,5 \% \pm 5,0 \%$ (Mittel $\pm$ SD) im Trochanter und $2,7 \% \pm 6,7 \%$ (Mittel $\pm$ SD) im Wardschen Dreieck. Der Prozentsatz der Frauen, die ihre Knochenmineraldichte in diesen 3 Hüftbereichen mit Femoston mite halten oder erhöhen konnten, lag nach der Behandlung bei 67 - 78 %.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Estradiol (mikronisiert):

Resorption:

Die Resorption von oral verabreichtem Estradiol ist abhängig von der Teilchengröße:

mikronisiertes Estradiol wird rasch und gut über den Gastrointestinaltrakt resorbiert.

Die folgende Tabelle zeigt im Mittel die Steady State Pharmakokinetik-Parameter für Estradiol (E2) und den Metaboliten Estron (E1) und Estronsulfat (E1S) für jede Dosis mikronisiertes Estradiol. Angabe der Daten als Mittelwert (SD).

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)

Verteilung:

Estrogene liegen entweder ungebunden oder gebunden vor. Ungefähr 98-99 % der Estradiol Dosis wird an Plasmaproteine gebunden, davon ca. 30-52 % an Eiweiß und ca. 46-69 % an das Sexualhormon bindende Globulin (SHBG).

Biotransformation:

Oral verabreichtes Estradiol wird extensiv metabolisiert. Die primären unkonjugierten und konjugierten Metaboliten sind Estron und Estronsulfat. Diese Metaboliten tragen direkt oder nach Umwandlung in Estradiol zur Estrogenwirkung bei. Estronsulfat unterliegt einem enterohepatischen Kreislauf.

Elimination:

Im Harn sind die Hauptmetaboliten die Glucuronide des Estron und Estradiol. Die Eliminationshalbwertszeit liegt zwischen 10 – 16 Stunden.

Estrogene werden in die Muttermilch stillender Mütter abgegeben.

Dosis-Zeit-Korrelation:

Nach täglicher oraler Einnahme von Femoston, werden Steady State Estradiol Konzentrationen nach etwa 5 Tagen erreicht.

Im Allgemeinen, scheinen Steady State Konzentrationen innerhalb von 8 bis 11 Einnahmetagen erreicht zu sein.

Dydrogesteron:

Resorption:

Dydrogesteron wird nach oraler Einnahme rasch resorbiert mit $T_{\max}$ -Werten zwischen 0,5 bis 2,5 Stunden. Die absolute Bioverfügbarkeit von Dydrogesteron (oral 20 mg versus 7,8 mg intravenös) liegt bei 28 %.

Die folgende Tabelle zeigt im Mittel die Steady State Pharmakokinetik-Parameter von Dydrogesteron (D) und dessen Metabolit Dihydrodydrogesteron (DHD): Angabe der Daten als Mittelwert (SD).

Dydrogesteron 10 mg		
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 Verabreichung von Dydrogesteron beträgt das Verteilungsvolumen im Steady State ca. 1.400 l. Dydrogesteron und DHD sind zu mehr als 90 % an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation:

Nach oraler Aufnahme wird Dydrogesteron rasch zu DHD metabolisiert. Die Plasmaspiegel des aktiven Hauptmetaboliten 20α -Dihydrodydrogesteron (DHD) erreichen ihren Gipfel nach etwa 1,5 Stunden nach Einnahme. Nach oraler Verabreichung von Dydrogesteron ist die Plasmakonzentration von DHD höher als die von Dydrogesteron. So liegen für DHD die Werte der AUC 40-fach und die der $C_{\max}$ 25-fach über jenen für Dydrogesteron. Die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit beträgt für Dydrogesteron 5 - 7 Stunden, für DHD 14 - 17 Stunden.

Dydrogesteron und seine Metaboliten haben weder estrogene noch androgene Aktivität, da keine 17 α -Hydroxylierung erfolgt und bei allen Metaboliten die 4,6-dien-3-one - Konfiguration erhalten bleibt.

Elimination:

Durchschnittlich 63 % von oral verabreichtem markierten Dydrogesteron werden mit dem Urin ausgeschieden. Vollständige Plasma-Clearance beträgt 6,4 l/min. Die Ausscheidung ist nach 72 Stunden abgeschlossen. DHD ist im Urin hauptsächlich als Glucuronid nachweisbar.

Dosis-Zeit-Korrelation:

Die Pharmakokinetik nach Einmalgabe und Mehrfachgabe ist im oralen Dosierungsbereich von 2,5 mg bis 10 mg linear. Im Vergleich der Kinetik nach Einmalgabe und Mehrfachgabe zeigt sich, dass die Kinetik von Dydrogesteron und DHD nach wiederholter Verabreichung unverändert bleibt. Der Steady State wurde nach 3 Behandlungstagen erreicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es liegen keine präklinischen Daten zur Sicherheit vor, die für den verschreibenden Arzt von Relevanz sind und die nicht bereits in anderen Abschnitten dieser Fachinformation beschrieben wurden.

Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental Risk Assessment [ERA]):

Dieses Arzneimittel kann ein Risiko für den Wasserkreislauf darstellen. Arzneimittel, die nicht länger benötigt werden, dürfen nicht über das Abwasser oder den Hausmüll entsorgt werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen oder in der Apotheke zurückzugeben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Maisstärke, hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid,

Magnesiumstearat.

Filmüberzug:

Weiß e Tabletten (1 mg Estradiol): Hypromellose, Titandioxid (E171), Macrogol.

Graue Tabletten (1 mg Estradiol und 10 mg Dydrogesteron – Tablette): Polyvinylalkohol, Macrogol, Talkum, Titandioxid (E171) und Eisenoxid schwarz (E172).

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

Kalenderpackung zu 28, 84 (3 x 28) oder 280 (10 x 28) Tabletten in PVC-Al Blisterpackungen in einem bedruckten Umkarton.

Jeder Blister enthält 14 weiße und 14 graue Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dieses Arzneimittel kann ein Risiko für den Wasserkreislauf darstellen. Arzneimittel, die nicht länger benötigt werden, dürfen nicht über das Abwasser oder den Hausmüll entsorgt werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen oder in der Apotheke zurückzugeben.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House
Park Lane, Spencer Dock
Dublin 1, D01 YE64
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-23189

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. August 1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06. Juli 2009

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig

VERFÜGBARE PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH

1 x 28 (14 weiße und 14 graue) Filmtabletten