FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Estradiol fem JENAPHARM®
1,53 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält: 1,53 mg Estradiol (als 2,0 mg Estradiolvalerat)

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose 77 mg
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette, weiß mit Bruchkerbe
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei Estrogenmangelsymptomen nach der Menopause.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Täglich 1/2 bis 1 Tablette Estradiol fem JENAPHARM (entsprechend 1 bis 2 mg Estradiolvalerat bzw. 0,76 mg bis 1,53 mg Estradiol).

Die Behandlung von hysterektomierten oder postmenopausalen Frauen kann an jedem beliebigen Tag begonnen werden.

Bei nicht hysterektomierten Patientinnen muss die Behandlung mit Estradiol fem JENAPHARM für mindestens 12 bis 14 Tage pro 28-Tage-Zyklus mit einem Gestagen kombiniert werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Bei hysterektomierten Frauen wird der Zusatz eines Gestagens nicht empfohlen, außer in Fällen, in denen eine Endometriose diagnostiziert wurde.

Vergessene Tabletteneinnahme
Wurde die Einnahme einer Tablette vergessen, so wird diese nicht zusätzlich zur nächsten eingenommen. Durch das Auslassen einer Tablette erhöht sich die Möglichkeit von Abbruchblutungen oder Schmierblutungen.

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).

Art der Anwendung
Es wird empfohlen, Estradiol fem JENAPHARM möglichst immer zur gleichen Tageszeit unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen.

Die Dauer der Anwendung bestimmt der Arzt.

Spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche
Estradiol fem JENAPHARM ist für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht indiziert.

Ältere Patienten
Es liegen keine Daten vor, die darauf hinweisen, dass eine Dosisanpassung bei älteren Patienten notwendig ist.

Patienten mit Leberfunktionsstörung
Es wurden keine speziellen Studien mit Estradiol fem JENAPHARM an Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion durchgeführt. Estradiol fem JENAPHARM ist kontraindiziert bei Frauen mit schwerer Leberfunktionsstörung (siehe auch Abschnitt 4.3). Bei Frauen mit einer eingeschränkten Leberfunktion ist eine engmaschige Überwachung erforderlich, und im Falle einer Verschlechterung der Leberfunktionswerte sollte die Anwendung der HRT beendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung
Es wurden keine speziellen Studien mit Estradiol fem JENAPHARMan Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht,
- estrogenabhängiger maligner Tumor bzw. ein entsprechender Verdacht (vor allem Endometriumkarzinom),
- nicht abgeklärte Blutung im Genitalbereich,
- unbehandelte Endometriumhyperplasie,
- frühere oder bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (vor allem tiefe Venenthrombose, Lungenembolie),
- bekannte thrombophile Erkrankungen (z. B. Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombin-Mangel, siehe Abschnitt 4.4),
- bestehende oder erst kurze Zeit zurückliegende arterielle thromboembolische Erkrankungen (vor allem Angina pectoris, Myokardinfarkt),
- akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die relevanten Leberenzym-Werte nicht normalisiert haben,
- 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.
Die Therapie mit Estradiol fem JENAPHARM ist nicht empfängnisverhütend und schützt nicht vor HIV oder anderen sexuell übertragbaren Krankheiten.

Medizinische Untersuchungen/Kontrolluntersuchungen
Vor Beginn bzw. Wiederaufnahme einer Hormonsubstitutionstherapie ist eine vollständige Eigen- und Familienanamnese der Patientin zu erheben. Die körperliche Untersuchung (einschließlich Unterleib

und Brust) sollte sich an diesen Anamnesen sowie den Kontraindikationen und Warnhinweisen orientieren. Während der Behandlung werden regelmäßige Kontrolluntersuchungen empfohlen, die sich in Häufigkeit und Art nach der individuellen Risikosituation der Frau richten.
Die Frauen sollten darüber aufgeklärt werden, welche Veränderungen der Brüste sie dem Arzt mitteilen müssen (siehe „Brustkrebs“ weiter unten). Die Untersuchungen, einschließlich bildgebender Verfahren wie Mammographie, sind entsprechend der gegenwärtig üblichen Vorsorgepraxis und den klinischen Notwendigkeiten der einzelnen Frau durchzuführen.

Situationen, die eine Überwachung erfordern
Die Patientin sollte 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 Estradiol fem JENAPHARM auftritt bzw. sich verschlechtert:
- Leiomyom (Uterusmyom) oder Endometriose
- Risikofaktoren für Thromboembolien (siehe unten)
- Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumore, z. B. Auftreten von Mammakarzinom bei Verwandten ersten Grades
- Hypertonie
- Lebererkrankungen (z. B. Leberadenom)
- Diabetes mellitus mit oder ohne Beteiligung der Gefäße
- Cholelithiasis
- Migräne oder (starke) Kopfschmerzen
- systemischer Lupus erythematodes (SLE)
- Endometriumhyperplasie in der Vorgeschichte (siehe unten)
- Epilepsie
- Asthma
- Otosklerose
- fibrozystische Mastopathie
- angeborene schwere Fettstoffwechselstörungen
- Adipositas permagna
- Sichelzellanämie

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
- plötzliche Sehstörungen
- Schwangerschaft

Endometriumhyperplasie und –karzinom
Bei Frauen mit intaktem Uterus ist das Risiko für Endometriumhyperplasie und -karzinom bei längerfristiger Estrogen-Monotherapie erhöht. Der berichtete Anstieg des Risikos für die Entstehung eines Endometriumskarzinoms bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie schwankt zwischen einer 2fachen bis zu einer 12fachen Zunahme, verglichen mit Frauen ohne HRT, abhängig von der Dauer der Anwendung und der Höhe der Estrogendosis (siehe Abschnitt 4.8). Nach Beendigung der Behandlung kann das Risiko für mindestens 10 Jahre erhöht bleiben.

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

Für Dosierungen von mehr als 2 mg oralem Estradiol ist nicht gezeigt worden, dass die endometriale Sicherheit durch Zugabe eines Gestagens gewährleistet ist.

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.

Ungehinderte Estrogenstimulation kann zu einer prämalignen oder malignen Transformation residualer Endometrioseherde führen. Daher sollte in Betracht gezogen werden, bei Patientinnen bei denen auf Grund einer Endometriose eine Hysterektomie vorgenommen wurde und bei denen eine residuale Endometriose vorliegt, ein Gestagen zusätzlich zur Estrogensubstitutionstherapie zu geben.

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.

Kombinierte Therapie mit Estrogen und Gestagen
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).

Estrogen-Monotherapie
Die WHI-Studie zeigte kein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei hysterektomierten Frauen unter einer Estrogen-Monotherapie. Beobachtungsstudien haben unter einer Estrogen-Monotherapie meist ein geringfügig erhöhtes Risiko für eine Brustkrebsdiagnose gezeigt, das jedoch niedriger war als das Risiko bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationen (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 Gewebsdichte in der Brust, was sich in der Mammographie nachteilig auf die radiologische Brustkrebsdiagnostik auswirken kann.

Ovarialkarzinomrisiko
Das Ovarialkarzinom ist viel seltener als Brustkrebs. Epidemiologische Erkenntnisse einer großen Meta-Analyse lassen auf ein leicht erhöhtes Risiko bei Frauen schließen, die im Rahmen einer HRT Estrogen-Monoarzneimittel oder kombinierte Estrogen-Gestagen-Arzneimittel anwenden, das sich innerhalb von 5 Anwendungsjahren zeigt und nach Beendigung der Behandlung im Laufe der Zeit abnimmt.
Einige weitere Studien, einschließlich der WHI-Studie, deuten darauf hin, dass das entsprechende Risiko unter der Anwendung einer kombinierten HRT vergleichbar oder geringfügig geringer ist (siehe Abschnitt 4.8).

Venöse Thromboembolie
Eine HRT ist mit einem 1,3 - 3fach 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/m^2), Schwangerschaft/Wochenbett, systemischer Lupus erythematodes (SLE) und Krebs.
Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen bei VTE.
Wie bei allen postoperativen Patienten müssen vorbeugende Maßnahmen zur Verhinderung einer VTE nach der Operation berücksichtigt werden. Bei längerer Immobilisierung nach einer geplanten Operation wird empfohlen, die HRT 4 bis 6 Wochen vor dem Eingriff auszusetzen. Die Behandlung sollte erst dann wieder aufgenommen werden, wenn die Frau wieder vollständig mobilisiert ist.

Bei Frauen ohne VTE in der Vorgeschichte, aber mit Verwandten ersten Grades, die bereits in jungen Jahren an VTE erkrankten, kann ein Thrombophilie-Screening in Erwägung gezogen werden. Vorher sollte die Patientin eingehend über die begrenzte Aussagekraft dieses Verfahrens beraten werden (es wird nur ein Teil der Defekte identifiziert, die zu einer Thrombophilie führen). Wird ein thrombophiler Defekt festgestellt und sind außerdem Thrombosen bei Verwandten bekannt oder ist der festgestellte Defekt schwerwiegend (z. B. Antithrombin-, Protein-S- und/oder Protein-C-Mangel oder eine Kombination von Defekten), so ist eine HRT kontraindiziert.

Bei Patientinnen unter einer dauerhaften Behandlung mit Antikoagulantien sollte vor der Anwendung einer HRT das Risiko-Nutzen-Verhältnis sorgfältig abgewogen werden.

Sollte sich eine VTE nach Beginn der HRT entwickeln, muss das Arzneimittel abgesetzt werden. Die Patientin sollte darauf hingewiesen werden, dass sie sofort Kontakt mit einem Arzt aufnehmen muss, wenn sie mögliche Symptome einer Thromboembolie bemerkt (insbesondere schmerzhafte Schwellung eines Beins, plötzlicher Schmerz im Brustkorb, Atemnot).

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

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

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

<u>Ischämischer Schlaganfall</u>
Die kombinierte Behandlung mit Estrogen und Gestagen und die Estrogen-Monotherapie sind mit einem bis zu 1,5fach 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).

<u>Hepatitis C</u>
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 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 beobachtet. Bei Frauen, die Arzneimittel mit anderen Estrogenen als Ethinylestradiol anwandten, wie etwa Estradiol, in Kombination mit

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin, 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. Patientinnen mit terminaler Niereninsuffizienz müssen engmaschig überwacht werden, weil davon auszugehen ist, dass der Plasmaspiegel des zirkulierenden Wirkstoffs von Estradiol fem JENAPHARM erhöht ist.

Frauen mit vorbestehender Hypertriglyzeridämie müssen während einer Estrogen- oder Estrogen-Gestagen-Hormonsubstitutionstherapie engmaschig überwacht werden, weil im Zusammenhang mit einer Estrogentherapie unter derartigen Umständen von seltenen Fällen eines starken Triglyzeridanstiegs im Plasma mit der Folge einer Pankreatitis berichtet wurde.

Estrogene erhöhen die Konzentration des thyroxinbindenden Globulins (TBG), wodurch es zu einem Anstieg des gesamten zirkulierenden Schilddrüsenhormons kommt, was anhand des proteingebundenen Jods (PBI), des T4-Spiegels (über Säulentrennung oder durch Radioimmunoassay) oder T3-Spiegels (Radioimmunoassay) 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 corticoidbindende Globulin (CBG) und das geschlechtshormonbindende Globulin (sex-hormone-binding globulin/SHBG), was zu einem Ansteigen der zirkulierenden Corticosteroide bzw. Sexualhormone führt. Freie oder biologisch aktive Hormonkonzentrationen bleiben unverändert. Andere Plasmaproteine können erhöht sein (Angiotensinogen/Reninsubstrat, α_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 kontinuierlichen kombinierten HRT oder einer Estrogen-Monotherapie älter als 65 Jahre waren.

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

Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Estradiol fem JENAPHARM nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hinweis: Die Fachinformationen der jeweils gleichzeitig verordneten Arzneimittel sollten auf mögliche Wechselwirkungen hin überprüft werden.

Effekte anderer Arzneimittel auf Estradiol fem JENAPHARM

Substanzen, die die Clearance von Sexualhormonen erhöhen (verminderte Wirksamkeit durch Enzyminduktion), z. B.:
Der Metabolismus der Estrogene kann durch die gleichzeitige Anwendung von Substanzen verstärkt werden, die arzneimittel-metabolisierende Enzyme, vor allem die Cytochrom-P_{450}-Enzyme, induzieren; zu diesen Substanzen gehören Antikonvulsiva (z. B. Barbiturate, Phenytoin, Primidon, Carbamazepin) und Antiinfektiva (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz) und möglicherweise auch Felbamat, Griseofulvin, Oxcarbazepin, Topiramat und pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten.

Klinisch kann ein erhöhter Estrogen- und Gestagenmetabolismus zu einer verminderten Wirkung dieses Hormons und zu Veränderungen des uterinen Blutungsmusters führen.

Eine Enzyminduktion kann bereits nach wenigen Tagen der Behandlung beobachtet werden. Der maximale enzyminduzierende Effekt wird üblicherweise innerhalb weniger Wochen beobachtet. Nach Beendigung der Therapie kann die enzyminduzierende Wirkung noch bis zu 4 Wochen anhalten.

Substanzen mit variablen Auswirkungen auf die Clearance von Sexualhormonen:
Viele Kombinationen von HIV -Proteaseinhibitoren mit nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern, einschließlich von Kombinationen mit HCV-Inhibitoren, können bei gleichzeitiger Verabreichung mit Sexualhormonen die Plasmakonzentrationen von Estrogenen erhöhen oder senken. Der Nettoeffekt dieser Veränderungen kann in einigen Fällen klinisch relevant sein.

Daher sollten die Fachinformationen gleichzeitig verordneter HIV/HCV-Medikationen konsultiert werden, damit potentielle Interaktionen und relevante Empfehlungen identifiziert werden können.

Substanzen, die die Clearance von Sexualhormonen vermindern (Enzymhemmer):
Starke und mäßige CYP3A4-Inhibitoren wie Azol-Antimykotika (z. B. Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol), Verapamil, Macrolide (z. B. Clarithromycin, Erythromycin), Diltiazem und Grapefruitsaft können die Plasmakonzentration des Estrogens erhöhen.

Estrogene können die Wirkungen und Nebenwirkungen von Imipramin verstärken.
Bei gleichzeitiger Gabe von Ciclosporin kann es durch verminderte hepatische Ausscheidung von Ciclosporin zu erhöhten Ciclosporin-, Kreatinin- und Transaminasen-Blutspiegeln kommen.
Durch Veränderung der Darmflora infolge gleichzeitiger Einnahme von Aktivkohle und/oder Antibiotika, z. B. Ampicillin oder Tetracycline, sind erniedrigte Wirkstoffspiegel beobachtet worden, so dass die Wirkung von Estradiol fem JENAPHARM abgeschwächt sein kann. Dabei wurde über erhöhte Raten von Zwischenblutungen berichtet.
Die Notwendigkeit bzw. Dosierung einer Behandlung mit oralen Antidiabetika oder mit Insulin kann sich infolge des Estrogeneffektes auf die Glucosetoleranz (wird vermindert) und des Ansprechens auf Insulin ändern.
Estrogene können die Ergebnisse einiger Laboruntersuchungen wie die der Schilddrüsenfunktionstests (siehe Abschnitt 4.4) oder des Glucosetoleranztests beeinflussen.

<u>Auswirkungen einer HRT mit Estrogenen auf andere Arzneimittel</u>
Es hat sich gezeigt, dass die gleichzeitige Anwendung von estrogenhaltigen hormonalen Kontrazeptiva und Lamotrigin die Plasmakonzentrationen von Lamotrigin aufgrund der Induktion der Lamotrigin-Glucuronidierung erheblich verringert. Dies kann die Kontrolle von Krampfanfällen beeinträchtigen. Obwohl die mögliche Wechselwirkung zwischen einer Hormonersatztherapie und Lamotrigin nicht untersucht wurde, ist davon auszugehen, dass eine ähnliche Wechselwirkung besteht, so dass es bei Frauen, die beide Arzneimittel zusammen einnehmen, zu einer Verringerung der Anfallskontrolle kommen kann.

<u>Sonstige Wechselwirkungen</u>

Direkt wirkende antivirale Arzneimittel (DAAs) und ethinylestradiolhaltige 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 5fache 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/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir behandelt wurden, ALT-Erhöhungen bei Frauen beobachtet, die Ethinylestradiol-haltige Arzneimittel wie KHK einnahmen.

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 anwandten, wie etwa Estradiol, und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin, 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).

Andere Formen der Interaktion

Labortests
Die Anwendung von Sexualhormonen kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen, einschließlich der biochemischen Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion sowie die Plasmaspiegel von (Träger-)Proteinen, z. B. des kortikosteroidbindenden Globulins und der Lipid-/Lipoprotein-Fraktionen, der Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels und die Parameter der Blutgerinnung und der Fibrinolyse. Die Änderungen bleiben in der Regel im Referenzbereich (für weitere Informationen siehe Abschnitt 4.4. "Sonstige Erkrankungszustände").

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Estradiol fem JENAPHARM ist in der Schwangerschaft nicht indiziert. Wenn es während der Behandlung mit Estradiol fem JENAPHARM zur Schwangerschaft kommt, muss die Behandlung sofort abgebrochen werden.
Die meisten zurzeit vorliegenden epidemiologischen Studien, die hinsichtlich einer unbeabsichtigten Estrogenexposition des Fetus relevant sind, zeigen keine teratogenen oder fetotoxischen Wirkungen.

Stillzeit
Estradiol fem JENAPHARM ist in der Stillzeit nicht indiziert.

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

Es wurden keine Studien über den Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Bei Anwenderinnen von Estradiol fem JENAPHARM wurden keine Effekte auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Die nachstehende Tabelle enthält Nebenwirkungen aus Spontanmeldungen und aus der wissenschaftlichen Literatur. Die Häufigkeit der meisten Nebenwirkungen ist auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar (nicht bekannt).

Systemorganklasse	**Häufigkeit** **Sehr selten** < 1/10.000	**nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Veränderung der Glucosetoleranz, Verschlechterung einer Porphyrie, Gewichtszu- oder -abnahme
Psychiatrische Erkrankungen		depressive Verstimmungen, Stimmungsschwankungen, Angstzustände, Libidoveränderungen
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Migräne, Schwindel
Augenerkrankungen		Sehstörungen, Kontaktlinsenunverträglichkeit
Herzerkrankungen		Hypertonie, Palpitationen,
Gefäßerkrankungen		Verschlimmerung oder Entzündung von Krampfadern

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie, Blähungen, Diarrhoe, Bauchschmerzen, Völlegefühl, Appetitsteigerung
Leber- und Gallenerkrankungen	Lebertumoren	Leberfunktionsstörungen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautreaktionen mit Urtikaria, Juckreiz und Ausschlag, Pruritus, Haarausfall
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Wadenkrämpfe
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Vaginalblutungen, Fluor vaginalis, vaginale Candidiasis, zervikale Hypersekretion, Portioerosion, Wachstum von Leiomyomen des Uterus, Dysmenorrhoe, PMS-ähnliche Symptome, Brustspannen und -schmerz, Vergrößerung der Brüste, Sekretion der Brustdrüsen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Natrium- und Wasserretention, Ödeme

Brustkrebs

Bei Frauen, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie über mehr als 5 Jahre durchgeführt hatten, war das Risiko für eine Brustkrebsdiagnose bis zu 2fach erhöht.
Bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie ist das erhöhte Risiko geringer als bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten.
Die Höhe des Risikos ist abhängig von der Anwendungsdauer (siehe Abschnitt 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 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**
Estrogen-Monotherapie			
50	13,3	1,2	2,7
Estrogen-Gestagen-Kombinationstherapie			
50	13,3	1,6	8,0
* Bezogen auf Baseline-Inzidenzraten in England im Jahr 2015 bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m^2) Hinweis: Da sich die Hintergrundinzidenz von Brustkrebs von EU-Land zu EU-Land unterscheidet, ändert 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 1.000 Nichtanwenderinnen einer HRT über einen Zeitraum von 10 Jahren (50–59 Jahre) ***	**Relatives Risiko**	**Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 10 Jahren**
Estrogen-Monotherapie			

50	26,6	1,3	7,1
Estrogen-Gestagen-Kombinationstherapie			
50	26,6	1,8	20,8
*Bezogen auf die Baseline-Inzidenzraten in England im Jahr 2015 bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²) Hinweis: Da die Hintergrundinzidenz von Brustkrebs je nach EU-Land variiert, ändert sich auch 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 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 & Gestagen (CEE + MPA) #			
50 – 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)
CEE: konjugierte equine Estrogene; MPA: Medroxyprogesteronacetat * WHI-Studie bei Frauen ohne Uterus, die kein erhöhtes Brustkrebsrisiko zeigte. # 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.			

Endometriumkarzinom

Postmenopausale Frauen mit intaktem Uterus
Ungefähr 5 von 1.000 Frauen mit intaktem Uterus, die keine HRT anwenden, entwickeln ein Endometriumkarzinom.
Bei Frauen mit intaktem Uterus wird die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie nicht empfohlen, da diese das Risiko eines Endometriumkarzinoms erhöht (siehe Abschnitt 4.4).
In Abhängigkeit von der Dauer der Estrogen-Monotherapie und der Estrogendosis lag das erhöhte Risiko eines Endometriumkarzinoms in epidemiologischen Studien bei 5 bis 55 zusätzlich diagnostizierten Fällen pro 1.000 Frauen im Alter zwischen 50 und 65 Jahren.
Durch Zugabe eines Gestagens zu der Estrogen-Monotherapie für mindestens 12 Tage pro Zyklus kann dieses erhöhte Risiko vermieden werden. In der Million Women Study war nach 5-jähriger Anwendung einer kombinierten HRT (sequenziell oder kontinuierlich) das Risiko eines Endometriumkarzinoms nicht erhöht (RR 1,0 (95% KI 0,8 – 1,2)).

Ovarialkarzinomrisiko
Die Anwendung von Estrogen-Monoarzneimitteln oder kombinierten Estrogen-Gestagen-Arzneimitteln zur HRT ist mit einem geringfügig erhöhten Risiko verbunden, dass ein Ovarialkarzinom diagnostiziert wird (siehe Abschnitt 4.4).
Aus einer Meta-Analyse von 52 epidemiologischen Studien geht ein erhöhtes Ovarialkarzinomrisiko für Frauen hervor, die zurzeit HRT anwenden, im Vergleich zu Frauen, die HRT nie angewendet haben (RR 1,43, 95% 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 Thromboembolien
Das Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie (VTE), z. B. einer Thrombose der tiefen Bein- bzw. Beckenvenen oder einer Lungenembolie, ist bei einer HRT um das 1,3 – 3fache 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 bei 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 5 Jahren (95% KI)**
Orale Estrogen-Monotherapie*			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Kombinierte orale Estrogen-Gestagen-Therapie			
50 – 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)
* 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 1,5fach erhöhten Risiko für einen ischämischen Schlaganfall. Das Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall ist unter einer HRT nicht erhöht.
Dieses relative Risiko ist unabhängig vom Alter oder von der Anwendungsdauer. Da das Ausgangsrisiko jedoch stark vom Alter abhängt, erhöht sich das Gesamtrisiko bei Frauen unter einer HRT mit zunehmendem Alter (siehe Abschnitt 4.4).

Kombinierte WHI-Studien – zusätzliches Risiko für Schlaganfall* 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 bei 1.000 HRT-Anwenderinnen über 5 Jahre (95% KI)**
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)
* Es wurde nicht zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall unterschieden.			

In Zusammenhang mit einer Estrogen-/Gestagen-Behandlung wurden weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen berichtet:
- Erkrankung der Gallenblase
- Haut- und Unterhauterkrankungen: Chloasma, Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura
- wahrscheinliche Demenz bei Frauen im Alter von über 65 Jahren (siehe Abschnitt 4.4)
- bei Frauen mit hereditärem Angiödem können exogen zugeführte Estrogene Symptome eines Angioödems auslösen oder verschlimmern

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: http://www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung kann bei einigen Frauen zu Übelkeit und Erbrechen und Entzugsblutungen führen. Es gibt keine spezifischen Gegenmittel und die Behandlung sollte symptomatisch sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Natürliche und halbsynthetische Estrogene, rein;
ATC-Code: G03C A03

Der Wirkstoff, synthetisches 17β-Estradiolvalerat, wird im Körper zu 17ß-Estradiol gespalten, das chemisch und biologisch mit dem körpereigenen humanen Estradiol identisch ist. Es substituiert den Verlust der Estrogenproduktion bei menopausalen Frauen und mindert die damit verbundenen Beschwerden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Oral verabreichtes Estradiolvalerat wird vollständig im Gastrointestinaltrakt resorbiert.

Verteilung
Nach oraler Gabe von Estradiolvalerat wird das Maximum des Estradiolspiegels nach zwei bis vier Stunden erreicht. Unter einer oralen Dosis von 2 mg Estradiol liegt der maximale Estradiolspiegel über 100 pg/ml. Die mittlere Plasmahalbwertszeit beträgt ungefähr 1 Stunde. Estradiol wird teilweise an Plasmaproteine gebunden.

Metabolisierung
Oral verabreichtes Estradiol wird durch den First-Pass-Effekt in der Leber zu über 90% metabolisiert, überwiegend zu Estron, Estronsulfat und Estriol sowie zu freien und methylierten Katecholestrogenen. Der Abbau erfolgt hauptsächlich in der Leber, außerdem auch in anderen Geweben.

Elimination
Die Ausscheidung von Estradiol und seinen Metaboliten (Estron und Estriol) erfolgt über den Harn innerhalb von 48 Stunden als Schwefelsäure- und Glukuronsäurekonjugate zusammen mit einem kleinen Anteil an unverändertem Estradiol. Ein Teil wird über den Stuhl eliminiert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Bei Versuchstieren zeigte Estradiol oder Estradiolvalerat bereits in relativ geringer Dosierung einen embryoletalen Effekt; Missbildungen des Urogenitaltrakts und Feminisierung männlicher Feten wurden beobachtet.

Präklinische Daten aus konventionellen Studien zur chronischen Toxizität, Genotoxizität und zum karzinogenen Potential zeigten keine speziellen Risiken für den Menschen außer denen, die bereits in anderen Kapiteln der Fachinformation beschrieben sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kartoffelstärke, Gelatine, Lactose-Monohydrat, Talkum, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung (PVC/Aluminiumfolie) mit Tabletten in Faltschachtel.

Packung mit 30 Tabletten
Packung mit 60 Tabletten
Packung mit 100 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer Vital GmbH
51368 Leverkusen
Tel.: (0214) 30-51 348
Fax: (0214) 2605-51 603
E-Mail: medical-information@bayer.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

41162.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung 25. September 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung 08. April 2014

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig