Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ESTREVA® 0,1 % Gel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Gel enthält 1,0325 mg Estradiolhemihydrat, entsprechend 1,0000 mg wasserfreiem Estradiol

Jede Einzeldosis entspricht 0,5 g Gel d. h. 0,5 mg Estradiol (entsprechend 0,516 mg Estradiolhemihydrat).

Sonstiger Bestandteile mit bekannter Wirkung:
30,0 mg Propylenglycol pro 0,5 g Gel.
225,0 mg Alkohol (Ethanol) pro 0,5 g Gel.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Gel
Durchsichtiges und geruchloses Gel

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei Estrogenmangelsymptomen bei Frauen in der Postmenopause.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

ESTREVA 0,1 % Gel ist in einem Dosierspender mit Dosierpumpe im Handel.

Bei Anbruch eines neuen Dosierspenders kann ein Vorpumpen erforderlich sein. Die erste Dosis könnte daher ungenau sein und sollte verworfen werden.

Jeder Pumpenhub besteht aus 0,5 g Gel, entsprechend 0,5 mg Estradiol.

Dosierung
Die durchschnittliche Dosis beträgt 1,5 g Gel pro Tag, entsprechend 3 Einzeldosen/Pumpenhüben, über 24 bis 28 Tage.

Die Anfangsdosierung beträgt 0,5 g Gel pro Tag über 24 bis 28 Tage.

Diese Anfangsdosis kann an die persönlichen Bedürfnisse der Patientin angepasst werden.

Die individuelle Dosierung kann zwischen 0,5 g bis 3 g Gel pro Tag liegen.

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).

Bei Frauen mit intaktem Uterus ist die zusätzliche Gabe eines Gestagens über mindestens 12 - 14 Tage pro Zyklus erforderlich, um einer durch Estrogen induzierten Endometriumhyperplasie vorzubeugen. Für weitere detaillierte Informationen siehe Abschnitt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung – Endometriumhyperplasie."

Außer bei einer vorangegangenen Diagnose einer Endometriose wird die zusätzliche Gabe eines Gestagens bei hysterektomierten Frauen nicht empfohlen.

Zwei Therapieregime sind möglich:

1. Zyklisch:
   Für 24- bis 28-tägige Anwendung, gefolgt von einer 2- bis 7-tägigen anwendungsfreien Zeit. Bei nicht-hysterektomierten Frauen muss zusätzlich ein Gestagen mindestens an den letzten 12 Tagen der Estradiolbehandlung verabreicht werden. Eine Entzugsblutung kann dabei vorkommen.

2. Kontinuierlich:
   Ohne anwendungsfreie Zeit. Bei nicht-hysterektomierten Frauen muss das Gestagen mindestens an 12 Tagen des Monats verabreicht werden. Beim Absetzen der Gestagengabe kann eine Entzugsblutung vorkommen.

   In Fällen von verstärkten Symptomen eines Estrogenmangels während des anwendungsfreien Zeitraums kann eine kontinuierliche, nicht-zyklische Behandlung angeraten sein.

Art der Anwendung
Die Behandlungsfläche sollte 2-mal so groß wie eine Hand sein. Das Gel wird von der Patientin auf die saubere, trockene und intakte Haut aufgetragen, vorzugsweise nach dem Waschen morgens oder abends, auf Bauch, Oberschenkel, Arme oder Schultern. Das Gel sollte nicht auf die Brust oder auf Schleimhäute aufgetragen werden. Kontakt mit den Augen sollte vermieden werden. Einmassieren ist überflüssig, jedoch sollte mit dem Ankleiden ungefähr 2 Minuten gewartet werden.

Das Gel verursacht keine Flecken auf der Kleidung. Nach dem Auftragen sollten die Hände gewaschen werden.

Das Auslassen einer Dosis kann die Wahrscheinlichkeit einer Durchbruchblutung oder Schmierblutung erhöhen.

Die Patientinnen sollten darüber informiert werden, dass Kinder nicht mit der Körperstelle in Berührung kommen sollten, auf die das Estradiol-Gel aufgetragen wurde (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

- bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht;
- bestehender estrogenabhängiger maligner Tumor bzw. ein entsprechender Verdacht (z. B. Endometriumkarzinom);
- nicht abgeklärte Blutung im Genitalbereich;
- unbehandelte Endometriumhyperplasie;

- frühere oder bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (v. a. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie);
- bekannte thrombophile Erkrankungen (z. B. Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombin-Mangel, siehe Abschnitt 4.4)
- bestehende oder erst kurze Zeit zurückliegende arterielle thromboembolische Erkrankungen (z. B. Angina pectoris, Myokardinfarkt);
- akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die relevanten Leberenzym-Werte nicht normalisiert haben;
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- 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 der Behandlung der prämaturen 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 ist eine vollständige Eigen- und Familienanamnese der Patientin zu erheben. Die körperliche Untersuchung (einschließlich Unterleib und Brust) sollte sich an diesen Anamnesen sowie den Kontraindikationen und Warnhinweisen orientieren. Während der Behandlung werden regelmäßige Kontrolluntersuchungen empfohlen, die sich in Häufigkeit und Art nach der individuellen Risikosituation der Frau richten.

Die Frauen sollten darüber aufgeklärt werden, welche Veränderungen der Brüste sie dem Arzt mitteilen müssen (siehe „Brustkrebs“ weiter unten). Die Untersuchungen, einschließlich geeigneter bildgebender Verfahren wie z. B. Mammographie, sind entsprechend der gegenwärtig üblichen Vorsorgepraxis und den klinischen Notwendigkeiten der einzelnen Frau durchzuführen.

Situationen, die eine Überwachung erfordern
Die Patientinnen sollten engmaschig überwacht werden, wenn eine der folgenden Situationen bzw. Erkrankungen vorliegt oder früher vorlag bzw. sich während einer Schwangerschaft oder einer zurückliegenden Hormonbehandlung verschlechtert hat. Es sollte in Betracht gezogen werden, dass diese Situationen unter einer Therapie mit ESTREVA 0,1 % Gel erneut auftreten oder sich verschlechtern können:

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

- Otosklerose.

Gründe für einen sofortigen Therapieabbruch
Die Therapie ist bei Auftreten einer Kontraindikation sowie in den folgenden Situationen abzubrechen:
- Ikterus oder Verschlechterung der Leberfunktion;
- Signifikante Erhöhung des Blutdrucks;
- Einsetzen migräneartiger Kopfschmerzen;
- Schwangerschaft.

Endometriumhyperplasie und -krebs
- Bei Frauen mit intaktem Uterus ist bei einer längerfristigen Estrogen-Monotherapie das Risiko für Endometriumhyperplasie und -karzinom erhöht. In Abhängigkeit von der Behandlungsdauer und der Estrogendosis erhöht sich das Endometriumkarzinom Risiko bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie um den Faktor 2 bis 12 gegenüber Nicht-Anwenderinnen (siehe Abschnitt 4.8). Nach Beendigung der Therapie kann das Risiko für mindestens 10 Jahre erhöht bleiben.
- Die zusätzliche zyklische Gabe eines Gestagens für die Dauer von mindestens 12 Tagen pro Monat bzw. pro 28-Tage-Zyklus oder die kontinuierlich kombinierte Estrogen-Gestagen-Behandlung von Frauen mit intaktem Uterus kompensiert das zusätzliche Risiko, das von der Estrogen-Monotherapie ausgeht.
- Für Dosierungen von mehr als 2 mg oralem Estradiol bzw. mehr als 0,625 mg equinen konjugierten Estrogenen und für Estrogen-Pflaster mit einer Wirkstoff-Freisetzung von mehr als 50 µg/Tag 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 oder nach Therapieende anhalten, muss die Ursache ermittelt und u. U. eine Biopsie des Endometriums durchgeführt werden, um eine maligne Erkrankung des Endometriums auszuschließen.
- Ungehinderte Estrogen Stimulation kann zu einer prämalignen oder malignen Transformation residualer Endometrioseherde führen. Daher sollte in Betracht gezogen werden, in den Fällen ein Gestagen zusätzlich zur Estrogen Substitutionstherapie zu geben, in denen auf Grund einer Endometriose eine Hysterektomie vorgenommen wurde und bei denen eine residuale Endometriose vorliegt.

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.

<u>Kombinierte Therapie mit Estrogen und Gestagen</u>
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)

<u>HRT nur mit Estrogen</u>
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 Brustdichte in der Mammographie, was sich nachteilig auf die radiologische Brustkrebsdiagnostik auswirken kann.

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

Venöse Thromboembolie
- Eine HRT ist mit einem 1,3- bis 3-fach erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) verbunden, v. a. für tiefe Venenthrombosen oder Lungenembolien. Im ersten Jahr einer HRT ist das Auftreten einer VTE wahrscheinlicher als später (siehe Abschnitt 4.8).
- 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 getroffen werden. Bei längerer Immobilisierung nach einer elektiven Operation wird empfohlen, die HRT 4 bis 6 Wochen vor dem Eingriff auszusetzen. Die Behandlung sollte erst dann wieder aufgenommen werden, wenn die Frau wieder vollständig mobilisiert ist.
- Bei Patientinnen unter einer dauerhaften Behandlung mit Antikoagulantien 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 sollen 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).
- Patientinnen mit einer VTE in der Vorgeschichte oder bekannter Thrombophilie haben ein erhöhtes VTE-Risiko. Eine HRT kann dieses Risiko erhöhen und ist daher bei diesen Patientinnen kontraindiziert.
- 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 Behandlung mit Estradiol kontraindiziert.

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 bestehende koronare Herzkrankheit vorliegt oder nicht.

Kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie:

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

Estrogen-Monotherapie:

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

Ischämischer Schlaganfall

- Die kombinierte Behandlung mit Estrogen und Gestagen und die Estrogen-Monotherapie sind mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten Schlaganfallrisiko verbunden. Das relative Risiko ist unabhängig vom Alter und der Zeitspanne, die seit der Menopause vergangen ist. Da allerdings das Grundrisiko, einen Schlaganfall zu erleiden, in hohem Maß altersabhängig ist, nimmt das Gesamtrisiko eines Schlaganfalls für Frauen unter einer HRT mit zunehmendem Alter zu (siehe Abschnitt 4.8).

Sonstige Erkrankungszustände

- Estrogene können eine Flüssigkeitsretention bewirken, daher müssen Patientinnen mit kardialen oder renalen Funktionsstörungen sorgfältig beobachtet werden.
- Frauen mit vorbestehender Hypertriglyceridämie müssen während einer Estrogen- oder Hormonsubstitutionstherapie engmaschig überwacht werden, weil im Zusammenhang mit einer Estrogentherapie unter derartigen Umständen von seltenen Fällen eines starken Triglyceridanstiegs im Plasma mit der Folge einer Pankreatitis berichtet wurde.
- Exogene Estrogene können Symptome eines hereditären oder erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.
- 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 wiederspiegelt. Die freien T4- und T3-Konzentrationen verändern sich nicht. Andere Bindungsproteine können im Serum erhöht sein, wie das kortikoidbindende Globulin (CBG) und das geschlechtshormonbindende Globulin (sex-hormone-binding globulin/SHBG), was zu einem Ansteigen der zirkulierenden Kortikosteroide bzw. Sexualhormone führt. Freie oder biologisch aktive Hormonkonzentrationen bleiben unverändert. Andere Plasmaproteine können erhöht sein (Angiotensinogen/Reninsubstrat, Alpha-1-Antitrypsin, 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.

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.

Mögliche Estradiolübertragung

Wenn keine Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, kann das Estradiol-Gel durch engen Hautkontakt auf andere Personen übertragen werden.
Die folgenden Vorsichtsmaßnahmen werden empfohlen:

- Für die Patientin:
    - Nach Auftragen des Gels die Hände mit Seife waschen
    - Sobald das Gel nach dem Auftragen abgetrocknet ist, die Stelle mit Kleidung bedecken
    - Duschen vor Situationen, in denen Hautkontakt erwartet wird

- Für Personen, die nicht mit ESTREVA 0,1 % Gel behandelt werden:

    - Im Falle des Kontaktes mit einer Auftragestelle, die nicht abgewaschen oder mit Bekleidung bedeckt war, sollte die eigene Hautstelle, auf die möglicherweise Estradiol übertragen wurde, mit Seife und Wasser abgewaschen werden.

Mögliche Übertragung von Estradiol auf Kinder
Estradiol-Gel kann versehentlich von der Hautregion, auf die es aufgetragen wurde, auf Kinder übertragen werden.
Nach Markteinführung wurden bei präpubertären Mädchen Brustentwicklung und Raumforderungen in der Brust, bei präpubertären Jungen frühzeitige Pubertät, Gynäkomastie und Raumforderungen in der Brust nach einer unabsichtlichen Sekundärexposition gegenüber Estradiol berichtet. In den meisten Fällen gingen diese Symptome nach dem Beenden der Estradiol-Exposition wieder zurück.

Die Patientinnen sollten angewiesen werden:
- anderen Personen, insbesondere Kindern, nicht zu erlauben, mit der exponierten Hautregion in Berührung zu kommen und die Anwendungsstelle gegebenenfalls mit Kleidung zu bedecken. Im Falle eines Kontakts sollte die Haut des Kindes umgehend mit Wasser und Seife gewaschen werden.
- bei Anzeichen und Symptomen (Brustentwicklung oder andere sexuelle Veränderungen) bei einem Kind, das möglicherweise versehentlich Estradiol-Gel ausgesetzt war, einen Arzt aufzusuchen.

Hilfsstoffe, die eine Auswirkung oder einen Effekt ausüben:

Propylenglycol kann Hautreizungen hervorrufen.

Ethanol kann bei geschädigter Haut ein brennendes Gefühl hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Ritonavir und Nelfinavir haben, wenn sie zeitgleich mit Steroidhormonen angewandt werden, enzymstimulierende Eigenschaften, obwohl sie eigentlich als starke Enzymhemmer bekannt sind.

Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (Hypericum perforatum) enthalten, können den Metabolismus der Estrogene induzieren.

Bei der transdermalen Anwendung wird der First-Pass-Effekt in der Leber umgangen, so dass transdermal angewandte Estrogene möglicherweise weniger stark als oral gegebene Hormone durch Enzyminduktoren beeinträchtigt werden.

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

Auswirkungen einer HRT mit Estrogenen auf andere Arzneimittel
Hormonelle Verhütungsmittel, die Estrogene enthalten, können bei gleichzeitiger Verabreichung die Plasmakonzentrationen von Lamotrigin aufgrund einer Induktion der Lamotrigin-Glucuronidierung erheblich verringern. Dies kann die Kontrolle von Krampfanfällen beeinträchtigen. Obwohl die mögliche Wechselwirkung zwischen Hormonersatztherapie und Lamotrigin nicht untersucht wurde, ist davon auszugehen, dass eine ähnliche Wechselwirkung besteht, die zu einer verminderten Anfallskontrolle bei Frauen führen kann, die beide Arzneimittel zusammen einnehmen.

Andere 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
ESTREVA 0,1 % Gel ist in der Schwangerschaft nicht indiziert. Wenn es während der Behandlung mit ESTREVA 0,1 % Gel zur Schwangerschaft kommt, sollte die Behandlung sofort abgebrochen werden.

Die meisten zurzeit vorliegenden epidemiologischen Studien, die hinsichtlich einer unbeabsichtigten Estrogenexposition des Fötus relevant sind, zeigen keine teratogenen oder fötotoxischen Wirkungen.

Stillzeit
ESTREVA 0,1 % Gel ist in der Stillzeit nicht indiziert.

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

Es sind keine Studien hinsichtlich der Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt worden.

4.8 Nebenwirkungen

Schwerwiegende Nebenwirkungen, die mit einer Hormonersatztherapie assoziiert sind, werden auch im Abschnitt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ genannt.

Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen
Die nachstehende Tabelle listet alle unerwünschten Wirkungen, sortiert nach MedDRA Systemorganklasse (MedDRA SOCs) auf, die während einer Hormonersatztherapie (HRT) von Patientinnen berichtet wurden.

Systemorganklasse	Häufig ≥ 1/100; < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1000; < 1/100	Selten ≥ 1/10.000; < 1/1000
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeits-reaktionen	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gewichtszu- oder -abnahme		
Psychiatrische Erkrankungen		Depressive Verstimmung	Ängstlichkeit, verstärkte oder verminderte Libido
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel	Migräne
Augenerkrankungen		Sehstörungen	Kontaktlinsenunverträg-lichkeit
Herzerkrankungen		Palpitationen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen, Übelkeit	Dyspepsie	Blähungen, Erbrechen
Erkrankungen der Haut- und des Unterhautgewebes	Ausschlag, Pruritus	Erythema nodosum, Urtikaria	Hirsutismus, Akne
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Muskelkrämpfe
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	uterine/vaginale Hämorrhagie einschließlich Schmierblutungen	Schmerzen in den Brüsten, Empfindlichkeit der Brüste	Dysmenorrhoe, vaginaler Ausfluss, dem prämenstruellen Syndrom vergleichbare Beschwerden, Vergrößerung der Brüste
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ödeme	Müdigkeit

Der am besten geeignete MedDRA Begriff wird verwendet, um eine bestimmte Reaktion und deren Synonyme sowie verwandte Erkrankungen zu beschreiben.

<u>Brustkrebsrisiko</u>
- Bei Frauen, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie über mehr als 5 Jahre durchgeführt hatten, war das Risiko für eine Brustkrebsdiagnose bis zu 2-fach erhöht.

- Bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie ist das erhöhte Risiko 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

<u>Geschätztes</u> zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger Anwendung bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m^2)

Alter zu Beginn der HRT(Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Nichtanwenderinnen einer HRT über 5 Jahre (50-54 Jahre)*	Relatives Risiko	Zusätzliche Fälle bei 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/m^2) Hinweis: Da sich die Hintergrundinzidenz für Brustkrebs von EU-Land zu EU-Land unterscheidet, ändert sich auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.			

<u>Geschätztes</u> zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 10-jähriger Anwendung bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m^2)

Alter zu Beginn der HRT(Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Nichtanwenderinnen einer HRT über 10 Jahre (50-59 Jahre)*	Relatives Risiko	Zusätzliche Fälle bei 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 Baseline-Inzidenzraten in England im Jahr 2015 bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m^2) Hinweis: Da sich die Hintergrundinzidenz für Brustkrebs je nach EU-Land variiert, ändert sich auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.			

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

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz bei 1.000 Frauen im Plazebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Relatives Risiko (95 % CI) #	Zusätzliche Fälle bei 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 5 Jahren (95 % CI)
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)
*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.			

Endometriumkarzinomrisiko
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 (sequentiell oder kontinuierlich) das Risiko eines Endometriumkarzinoms nicht erhöht (RR 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 % CI 1,31-1,56). Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die eine HRT 5 Jahre lang anwenden, tritt ein zusätzlicher Fall pro 2000 Anwenderinnen auf. Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die keine HRT anwenden, werden über einen 5-Jahres-Zeitraum etwa 2 Fälle von Ovarialkarzinom pro 2000 Frauen diagnostiziert.

Venöse Thromboembolien
Das Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie (VTE), z. B. einer Thrombose der tiefen Bein- bzw. Beckenvenen oder einer Lungenembolie, ist bei einer HRT um das 1,3- bis 3-fache erhöht. Ein solches Ereignis 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 Plazeboarm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Relatives Risiko (95 % CI)	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)
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 1,5-fach erhöhten Risiko für einen ischaemischen

Schlaganfall. Das Risiko für einen haemorrhagischen 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 ischaemischen Schlaganfall* nach 5-jähriger HRT

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Frauen im Plazeboarm über 5 Jahre	Relatives Risiko (95 % CI)	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 ischaemischem und haemorrhagischem 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).

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

Studien zur akuten Toxizität zeigten kein Risiko für akut auftretende Nebenwirkungen bei versehentlicher Einnahme einer vielfachen therapeutischen Tagesdosis.

Eine Überdosierung bei transdermaler Applikation ist unwahrscheinlich. Übelkeit, Erbrechen und Abbruchblutungen können bei einigen Frauen auftreten. Es gibt kein spezielles Antidot und die Behandlung sollte sich an den Symptomen orientieren.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Estrogene (Urogenitalsystem und Sexualhormone)
ATC-Code: G03CA03

Wirkmechanismus
Natürliches Estrogen mit transdermaler Verabreichung

Der aktive Wirkstoff, das synthetische 17β-Estradiol ist chemisch und biologisch mit dem körpereigenen menschlichen Estradiol identisch. Es gleicht den Verlust der Estrogenproduktion bei menopausalen Frauen aus und behebt die menopausalen Symptome.

Informationen aus klinischen Studien:

Eine Verringerung der menopausalen Symptome wurde in den ersten Wochen der Behandlung erreicht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In einer pharmakokinetischen Studie bewirkte die Applikation einer Einzeldosis von 1,5 g ESTREVA 0,1 % Gel (1,5 mg Estradiol) auf 400 cm^2 Bauchhaut die kontinuierliche Erhöhung der Estradiolwerte im Serum, die nach einmaliger Anwendung einen mittleren maximalen Konzentrationswert von 40 pg/ml erreichten. Bei wiederholter Anwendung der gleichen Dosis auf der gleichen Fläche wurde das „Steady-state-Gleichgewicht" nach 4 Tagen erreicht. 24 Stunden nach der letzten Anwendung lagen die mittleren Spiegel bei 40 pg/ml, und der mittlere Maximalwert lag am 22. Tag bei 70 pg/ml.

Die wiederholte Anwendung von 3 g ESTREVA 0,1 % Gel bewirkte eine Verdoppelung der mit 1,5 g Gel beobachteten AUC.

Die Bioverfügbarkeit des transdermal applizierten Estradiols hängt vom jeweiligen Anwendungsort ab und unterliegt interindividuellen Schwankungen, daher muss die Dosierung abhängig von der jeweiligen klinischen Symptomatik individuell angepasst werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die akute Toxizität von Estrogenen ist gering. 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 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 haben die erwarteten estrogenen Wirkungen gezeigt.

Das Fertigarzneimittel kann zu milden Hautirritationen und Augenreizungen führen. Es zeigt an sich bei wiederholter Anwendung eine gute Verträglichkeit ohne Hypersensibilisierung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ethanol 96 %, gereinigtes Wasser, Propylenglycol, Diethylenglycolmonoethylether (Transcutol®), Carbomer® (Carbopol 1382), Trolamin, Natriumedetat (Ph.Eur.).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine besonderen Lagerungsbedingungen

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminiumbeutel in einer opak-weißen Polypropylenflasche.
Inhalt 50 g Gel mit Dosierpumpe.

Originalpackungen mit:
50 g Gel
150 g (3 x 50 g) Gel

Unverkäufliches Muster mit 50 g Gel

Die Dosierpumpe gibt Einzeldosen von 0,5 g Gel ab, die 0,5 mg Estradiol enthalten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

43905.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 09. April 1999
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. Juli 2011

10. STAND DER INFORMATION

07.2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig