

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Gynokadin®  
Tabletten 2 mg

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 2,0 mg Estradiolvalerat (entsprechend 1,53 mg Estradiol).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat 81 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weißer Tablette mit Bruchkerbe.  
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei Estrogenmangelsymptomen bei Frauen nach der Menopause.

Die alleinige Anwendung dieses Arzneimittels (ohne regelmäßigen Zusatz von Gestagen) darf jedoch nur bei hysterektomierten Frauen erfolgen (zur Anwendung bei Frauen mit Endometriose siehe Abschnitt 4.4).

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Sowohl für den Beginn als auch für die Fortführung einer Behandlung postmenopausaler Symptome ist die niedrigste wirksame Dosis für die kürzestmögliche Therapiedauer anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Täglich ½ bis 1 Tablette Gynokadin (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 Gynokadin für mindestens 12 bis 14 Tage pro Monat/28-Tage-Zyklus mit einem Gestagen kombiniert werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

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

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.

#### Art der Anwendung

Es wird empfohlen, Gynokadin möglichst immer zur gleichen Tageszeit unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht;
- estrogenabhängiger maligner Tumor bzw. ein entsprechender Verdacht (z. B. Endometriumkarzinom);
- nicht abgeklärte Blutung im Genitalbereich;
- unbehandelte Endometriumhyperplasie;
- frühere oder bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (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 Leberenzymwerte nicht normalisiert haben;
- Porphyrie;
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine HRT sollte nur zur Behandlung solcher postmenopausaler Beschwerden begonnen werden, welche die Lebensqualität beeinträchtigen. Nutzen und Risiken sollten in jedem Einzelfall mindestens jährlich sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Eine HRT sollte nur so lange fortgeführt werden, wie der Nutzen die Risiken überwiegt.

Es liegen nur begrenzte Daten zur Bewertung der Risiken einer HRT bei vorzeitiger Menopause vor. Da jedoch das absolute Risiko bei jüngeren Frauen niedriger ist, könnte das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei jüngeren Frauen günstiger sein als bei älteren.

#### Medizinische Untersuchung/Kontrolluntersuchungen

Vor Beginn bzw. Wiederaufnahme einer Hormonsubstitutionstherapie 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 Brust sie dem Arzt mitteilen müssen (siehe „Brustkrebs“ weiter unten). Die Untersuchungen, einschließlich bildgebender Verfahren wie Mammographie, sind entsprechend der gegenwärtig üblichen Vorsorgepraxis und den klinischen Notwendigkeiten der einzelnen Frau durchzuführen.

#### Situationen, die eine Überwachung erfordern

Die Patientinnen sollten engmaschig überwacht werden, wenn eine der folgenden Situationen bzw. Erkrankungen vorliegt oder

früher vorlag bzw. sich während einer Schwangerschaft oder einer zurückliegenden Hormonbehandlung verschlechtert hat. Es sollte berücksichtigt werden, dass diese Situationen oder Erkrankungen im Laufe der Hormonsubstitutionstherapie mit Gynokadin erneut auftreten bzw. sich verschlechtern können:

- Leiomyom (Uterusmyom) oder Endometriose;
- Risikofaktoren für Thromboembolien (siehe unten);
- Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumoren, z. B. Auftreten von Mammakarzinom bei Verwandten 1. Grades;
- Hypertonie;
- Lebererkrankungen (z. B. Leberadenom);
- Diabetes mellitus mit oder ohne Beteiligung der Gefäße;
- Cholelithiasis;
- Migräne oder (schwere) Kopfschmerzen;
- systemischer Lupus erythematoses (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 das Risiko für Endometriumhyperplasie und -karzinom bei längerfristiger Estrogen-Monotherapie erhöht. Der berichtete Anstieg des Risikos für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie schwankt zwischen einer zweifachen bis zu einer zwölffachen Zunahme, verglichen mit Frauen ohne HRT, abhängig von der Dauer der Anwendung und der Höhe der Estrogendosis (siehe Abschnitt 4.8). Nach Beendigung der Behandlung kann das Risiko für mindestens 10 Jahre erhöht bleiben.

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

Durchbruch- und Schmierblutungen können während der ersten Monate der Behandlung auftreten. Wenn solche Blutungen 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 prä-malignen oder malignen Transformation residueller Endometrioseherde führen. Daher sollte in Betracht gezogen werden, in den Fällen ein Gestagen zusätzlich zur Estrogensubstitutionstherapie zu geben, in denen aufgrund 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.

Kombinierte Therapie mit Estrogen und Gestagen:

- Im Rahmen der randomisierten, placebo-kontrollierten 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).

HRT nur mit Estrogen:

- Die WHI-Studie zeigte kein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei hysterektomierten Frauen unter einer Estrogen-Monotherapie. Beobachtungsstudien haben 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 Gestagen, führt zu einer erhöhten Brustdichte in der Mammographie, was sich nachteilig auf die radiologische Brustkrebsdiagnostik auswirken kann.

#### Ovarialkarzinom

Das Ovarialkarzinom ist viel seltener als Brustkrebs. Epidemiologische Erkenntnisse einer großen Metaanalyse lassen auf ein leicht erhöhtes Risiko bei Frauen schließen, die im Rahmen einer HRT Estrogen-Monotherapie 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- bis 3-fach erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) verbunden, d. h. 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<sup>2</sup>), Schwangerschaft/Wochenbett, systemischer Lupus erythematoses (SLE) und Krebs. Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen bei VTE.

Wie bei allen postoperativen Patienten müssen vorbeugende Maßnahmen zur Verhinderung einer VTE nach der Operation berücksichtigt werden. Bei längerer Immobilisierung nach einer geplanten Operation wird empfohlen, die HRT 4 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 thrombotischer 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 (siehe Abschnitt 4.3).

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

Sollte sich eine VTE nach Beginn der HRT entwickeln, muss das Arzneimittel abgesetzt werden. Die Patientinnen 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).

#### Koronare Herzkrankheit

Es gibt keine Hinweise aus randomisierten kontrollierten Studien, dass eine kombinierte HRT mit Estrogen und Gestagen oder 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 ge-

ringfügig erhöht. Da das Ausgangsrisiko für eine koronare Herzkrankheit in hohem Maß altersabhängig ist, ist die Zahl der zusätzlich auftretenden Fälle, die auf die HRT mit 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.

#### 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.

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 (Säulen- oder Radioimmunassay) oder T3-Spiegels (Radioimmunassay) gemessen wird. Die T3-Harzaufnahme ist herabgesetzt, was einen TBG-Anstieg widerspiegelt. Die freien T4- und T3-Konzentrationen verändern sich nicht. Andere Bindungsproteine können im Serum erhöht sein, wie das kortikoidbindende Globulin (CBG) und 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.

Gynokadin enthält 81 mg Lactose-Monohydrat pro Tablette. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-

Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Gynokadin enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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.

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

Durch Veränderung der Darmflora infolge gleichzeitiger Einnahme von Aktivkohle/Antibiotika, z. B. Ampicillin oder Tetracycline, sind erniedrigte Wirkstoffspiegel beobachtet worden, so dass die Wirkung von Gynokadin abgeschwächt sein kann. Dabei wurde über erhöhte Raten von Zwischenblutungen berichtet.

Arzneimittel, die die Wirkung von metabolisierenden Enzymen hemmen (z. B. Ketoconazol), können den Plasmaspiegel des Wirkstoffs von Gynokadin 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.

Die Notwendigkeit bzw. Dosierung einer Behandlung mit oralen Antidiabetika oder mit Insulin kann sich infolge des Estrogeneffektes auf die Glucosetoleranz (wird vermindert) auswirken und des Ansprechens auf Insulin ändern.

Estrogene können die Ergebnisse einiger Laboruntersuchungen wie die der Schilddrüsenfunktionstests (siehe Abschnitt 4.4) oder des Glucosetoleranztests beeinflussen.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Gynokadin ist in der Schwangerschaft nicht indiziert. Wenn es während der Behandlung mit Gynokadin zur Schwangerschaft kommt, sollte 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

Gynokadin ist in der Stillzeit nicht indiziert.

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

Gynokadin hat keine bekannte Wirkung auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Während der Behandlung mit Gynokadin können folgende Nebenwirkungen auftreten:

##### **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**

Abnahme der Glucosetoleranz, Verschlechterung einer Porphyrie

##### **Erkrankungen des Nervensystems**

Kopfschmerzen, Migräne, Schwindel, depressive Verstimmungen, Stimmungsschwankungen, Angstzustände, Libidoveränderungen

##### **Augenerkrankungen**

Sehstörungen, Kontaktlinsenunverträglichkeit

##### **Herzkrankungen**

Palpitationen

##### **Gefäßerkrankungen**

Hypertonie, Verschlimmerung oder Entzündung von Krampfadern

##### **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie, Blähungen, Diarrhoe, Bauchschmerzen, Völlegefühl, Appetitsteigerung

##### **Leber- und Gallenerkrankungen**

Leberfunktionsstörungen

Sehr selten (< 0,01 %): Lebertumoren

##### **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

Hautreaktionen mit Urtikaria, Juckreiz und Ausschlag; Pruritus, Haarausfall

##### **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen**

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, Gewichtszu- oder -abnahme, Nasenbluten.

##### **Brustkrebsrisiko**

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

Bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie ist die Erhöhung des Risikos geringer als bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten.

Die Höhe des Risikos ist abhängig von der Anwendungsdauer (siehe Abschnitt 4.4).

Es werden 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:

Siehe Tabellen 1, 2 und 3 auf Seite 4.

##### 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 (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 Metaanalyse von 52 epidemiologischen Studien geht ein erhöhtes Ovarialkarzinomrisiko für Frauen hervor, die zurzeit HRT anwenden, im Vergleich zu Frauen, die HRT nie angewendet haben (RR 1,43; 95 %-KI 1,31–1,56). Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die eine HRT 5 Jahre lang anwenden, tritt etwa 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.

##### Risiko venöser Thromboembolien

Das Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie (VTE), d. h. einer Thrombose der tiefen Bein- bzw. Beckenvenen oder einer Lungenembolie, ist bei einer HRT um das 1,3- bis 3-Fache erhöht. Das Auftreten eines solchen Ereignisses ist während des ersten Behandlungsjahres wahrscheinlicher als in den Folgejahren der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4). Die diesbezüglichen Ergebnisse der WHI-Studien sind in der Tabelle 4 auf Seite 4 dargestellt.

##### Risiko für 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).



Schlaganfallrisiko

Die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie oder einer kombinierten Estrogen-Gestagen-Therapie ist verbunden mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten Risiko für einen ischämischen Schlaganfall. Das Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall ist unter einer HRT nicht erhöht.

Dieses relative Risiko ist unabhängig vom Alter oder von der Anwendungsdauer. Da das Ausgangsrisiko jedoch stark vom Alter abhängt, erhöht sich das Gesamtrisiko bei Frauen unter einer HRT mit zunehmendem Alter (siehe Abschnitt 4.4).

Siehe Tabelle 5.

Im Zusammenhang mit einer Estrogen-/Gestagen-Behandlung wurden weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen beobachtet:

- 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**Symptome einer Überdosierung

Übelkeit, Erbrechen, Spannungsgefühl in den Brüsten und vaginale Blutungen können Anzeichen einer Überdosierung sein.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Eine evtl. notwendige Behandlung sollte sich an den Symptomen orientieren.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN****5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Natürliche und halbsynthetische Estrogene, rein, ATC-Code: G03CA03

Der Wirkstoff, synthetisches 17 $\beta$ -Estradiolvalerat, wird im Körper zu 17 $\beta$ -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.

Tabelle 1 **Bislang größte Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien – geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger Anwendung bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

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

\* bezogen auf die Ausgangs-Inzidenzraten in England im Jahr 2015 bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Hinweis: Da die Hintergrundinzidenz von Brustkrebs je nach EU-Land variiert, ändert sich auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.

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

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
<b>HRT nur mit Estrogen</b>			
50	26,6	1,3	7,1
<b>Kombinierte Therapie mit Estrogen und Gestagen</b>			
50	26,6	1,8	20,8

\*\* bezogen auf die Ausgangs-Inzidenzraten in England im Jahr 2015 bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Hinweis: Da die Hintergrundinzidenz von Brustkrebs je nach EU-Land variiert, ändert sich auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.

Tabelle 3 **US-WHI-Studien – zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger HRT**

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placeboarm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Relatives Risiko (95 %-KI)	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren (95 %-KI)
<b>Estrogen-Monotherapie (CEE)</b>			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0) <sup>+</sup>
<b>Estrogen + Gestagen (CEE + MPA)<sup>‡</sup></b>			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)

<sup>+</sup> WHI-Studie bei Frauen ohne Uterus, die kein erhöhtes Brustkrebsrisiko zeigte

<sup>‡</sup> 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.

Tabelle 4 **WHI-Studien – zusätzliches Risiko für VTE nach 5-jähriger HRT**

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placeboarm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Relatives Risiko (95 %-KI)	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren
<b>Orale Estrogen-Monotherapie***</b>			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
<b>Kombinierte orale Estrogen-Gestagen-Therapie</b>			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

\*\*\* Studie bei Frauen ohne Uterus

Tabelle 5 **Kombinierte WHI-Studien – zusätzliches Risiko für ischämischen Schlaganfall\*\*\*\* nach 5-jähriger HRT-Anwendung**

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

\*\*\*\* Es wurde nicht zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall unterschieden

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.

Biotransformation

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.

Bioverfügbarkeit

Eine im Jahr 2002 durchgeführte Bioäquivalenzstudie nach einmaliger Gabe von 4 mg Estradiolvalerat (entsprechend 2 Tabletten Gynokadin) an 36 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat:

**Estradiol**

	Testpräparat	Referenzpräparat
	(Angabe der Mittelwerte und Streubreiten)	
maximale Plasmakonzentration (C <sub>max</sub> [pg/ml])	72,68 ± 27,12	72,51 ± 26,72
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t <sub>max</sub> [h])	9,84 ± 6,83	8,54 ± 3,80
Fläche unter der Konzentrationszeit-Kurve (AUC <sub>0-72 h</sub> [h × pg/ml])	2355,1 ± 773,44	2368,9 ± 717,24

Siehe Abbildung 1.

**Estron**

	Testpräparat	Referenzpräparat
	(Angabe der Mittelwerte und Streubreiten)	
maximale Plasmakonzentration (C <sub>max</sub> [pg/ml])	572,6 ± 221,7	557,6 ± 145,7
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t <sub>max</sub> [h])	7,65 ± 2,23	7,07 ± 2,47
Fläche unter der Konzentrationszeit-Kurve (AUC <sub>0-72 h</sub> [h × pg/ml])	15051,0 ± 5227,5	15061,0 ± 4521,9

Siehe Abbildung 2.

Abbildung 1 Mittlere Plasmaspiegelverläufe von Estradiol im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:

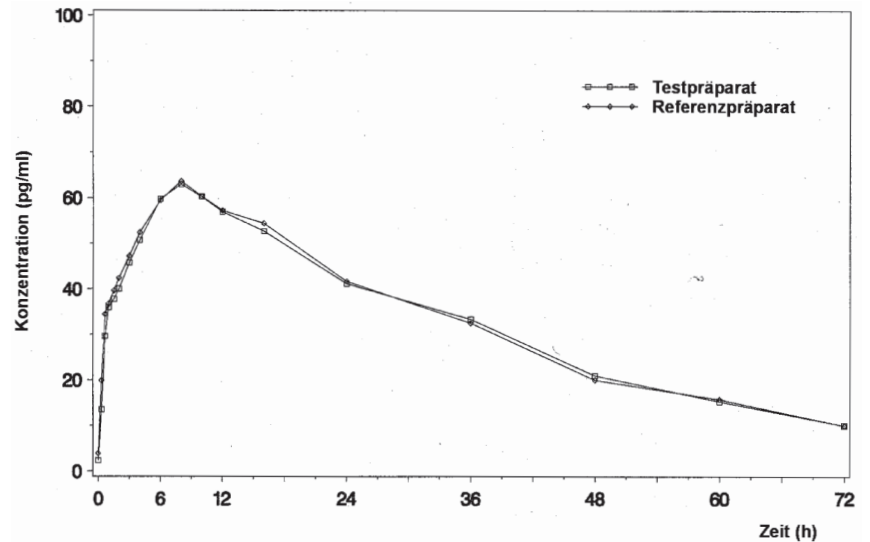
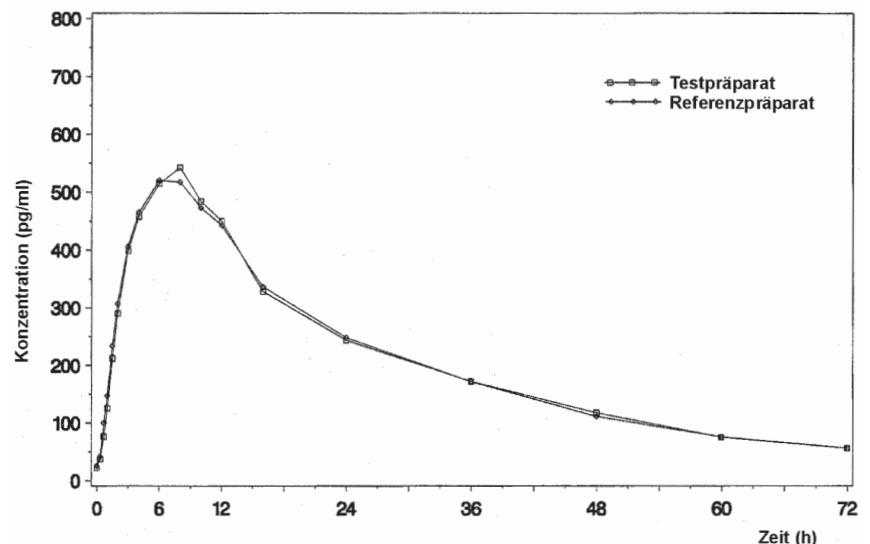


Abbildung 2 Mittlere Plasmaspiegelverläufe von Estron im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:



**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Wegen der ausgeprägten Unterschiede zwischen den Versuchstierarten 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 embryolethalen Effekt; Missbildungen des Urogenitaltrakts und Feminisierung männlicher Feten wurden beobachtet.

Präklinische Daten aus konventionellen Studien zur chronischen Toxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial 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**

- Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
- Gelatine
- Kartoffelstärke
- Lactose-Monohydrat
- Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
- Talkum
- gereinigtes Wasser

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/PVDC/Aluminium-Bliester  
PP-Bliester

OP mit 30 Tabletten  
OP mit 60 Tabletten  
OP 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**

Besins Healthcare Germany GmbH  
Mariendorfer Damm 3  
12099 Berlin  
Telefon: +49 30 72082-300  
Telefax: +49 30 72082-456  
E-Mail: info.germany@besins-healthcare.com  
www.besins-healthcare.de

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

6165801.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

25. November 2005

**10. STAND DER INFORMATION**

Juni 2021

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt