

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Gynokadin[®]
Tabletten 2 mg

Wirkstoff: Estradiolvalerat

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

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

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Tablette, weiß mit Bruchkerbe

Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei Estrogenmangelsymptomen nach der Menopause.

Die alleinige Anwendung dieses Arzneimittels (ohne regelmäßigen Zusatz von Gestagen) zur Behandlung in den Wechseljahren und auch danach darf jedoch nur bei hysterektomierten Frauen erfolgen (zur Anwendung bei Frauen mit Endometriose siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

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 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Dosierung

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 28-Tage-Zyklus mit einem Gestagen kombiniert werden (siehe auch Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“ und 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

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 und Dauer der Anwendung

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

Die Dauer der Anwendung bestimmt der Arzt.

4.3 Gegenanzeigen

- Bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht;
- estrogenabhängiger maligner Tumor (v. a. Endometriumkarzinom) bzw. ein entsprechender Verdacht;
- nicht abgeklärte Blutung im Genitalbereich;
- unbehandelte Endometriumhyperplasie;
- frühere idiopathische oder bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (v. a. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie);
- bestehende oder erst kurze Zeit zurückliegende arterielle thromboembolische Erkrankung (v. a. Angina pectoris, Myokardinfarkt);
- akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die relevanten Leberenzym-Werte nicht normalisiert haben;
- Porphyrie;
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Bei nicht hysterektomierten Frauen darf dieses Arzneimittel zur Behandlung in den Wechseljahren und auch danach nicht angewendet werden, außer unter gleichzeitiger regelmäßiger Gabe von Gestagenen (siehe auch Abschnitt 4.2 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Hormonsubstitutionstherapie 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 Hormonsubstitutionstherapie sollte nur so lange fortgeführt werden, wie der Nutzen die Risiken überwiegt.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Gynokadin nicht einnehmen.

Die Therapie mit Gynokadin ist nicht empfängnisverhütend und schützt nicht vor HIV oder anderen sexuell übertragbaren Krankheiten.

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 Gegenanzeigen und Warnhinweisen für die Anwendung dieses Arzneimittels 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 (s. „Brustkrebs“ weiter unten). Die Untersuchungen, einschließlich Mammographie, sind entsprechend der gegenwärtig üblichen Vorsorgepraxis und den klinischen Notwendigkeiten der einzelnen Frau durchzuführen.

Situationen, die eine Überwachung erfordern

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

- Leiomyom (Uterusmyom) oder Endometriose;
- Thromboembolien in der Anamnese oder entsprechende Risikofaktoren (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 (starke) Kopfschmerzen;
- systemischer Lupus erythematodes (SLE);
- Endometriumhyperplasie in der Vorgeschichte (siehe unten);
- Epilepsie;
- Asthma;
- Otosklerose;
- fibrozystische Mastopathie;
- angeborene schwere Fettstoffwechselstörungen;
- Adipositas permagna;
- Sichelzellenanämie.

Gründe für einen sofortigen Therapieabbruch:

Die Therapie ist bei Auftreten einer Gegenanzeige sowie in den folgenden Situationen abzubrechen:

- Ikterus oder Verschlechterung der Leberfunktion,
- signifikante Erhöhung des Blutdrucks,
- neues Auftreten migräneartiger Kopfschmerzen,
- plötzliche Sehstörungen,
- Schwangerschaft.

Endometriumhyperplasie

Das Risiko für Endometriumhyperplasie und -karzinom ist bei längerfristiger Estrogenmonotherapie erhöht (siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“). Bei nicht hysterektomierten Frauen wird dieses Risiko durch die zusätzliche Gabe eines Gestagens für mindestens 12 Tage pro Zyklus weitgehend reduziert.

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 bösartige Entartung des Endometriums auszuschließen.

Ungehinderte Estrogenstimulation kann zu einer prä-malignen oder malignen Transformation residualer 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

In einer randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studie, der Women's Health Initiative (WHI)-Study (im Folgenden WHI-Studie) und in epidemiologischen Studien, einschließlich der Million Women Study (MWS), wurde bei Frauen, die im Rahmen einer Hormonsubstitutionstherapie über mehrere Jahre Estrogene, Estrogen-Gestagen-Kombinationen oder Tibolon eingenommen hatten, ein erhöhtes Brustkrebsrisiko festgestellt (siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“).

Für alle Varianten einer Hormonsubstitutionstherapie zeigt sich ein erhöhtes Risiko nach einigen Anwendungsjahren, das mit zunehmender Behandlungsdauer ansteigt, aber einige (spätestens fünf) Jahre nach Behandlungsende wieder auf das altersentsprechende Grundrisiko zurückkehrt.

In der MWS war das relative Brustkrebsrisiko bei einer Hormonsubstitutionstherapie mit konjugierten equinen Estrogenen oder Estradiol größer, wenn ein Gestagen hinzugefügt wurde, und zwar unabhängig von der Art des Gestagens und des Anwendungsregimes der Hormonsubstitutionstherapie (kontinuierliche oder sequenzielle Gabe des Gestagens). Es gab keinen Hinweis auf Unterschiede im Risiko hinsichtlich der verschiedenen Applikationsarten.

In der WHI-Studie kam es unter dem verwendeten Produkt aus konjugierten equinen Estrogenen, kontinuierlich kombiniert mit Medroxyprogesteronacetat, zu Brusttumoren, die leicht größer waren und häufiger lokale Lymphknotenmetastasen ausgebildet hatten als unter Placebo.

Eine Hormonsubstitutionstherapie, 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.

Venöse Thromboembolie

Eine Hormonsubstitutionstherapie ist mit einem erhöhten relativen Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) verbunden, v. a. für tiefe Venenthrombosen oder Lungenembolien. In einer randomisierten, kontrollierten klinischen Studie und in epidemiologischen Untersuchungen zeigte sich ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko bei Anwenderinnen

dieser Therapie gegenüber Nicht-Anwenderinnen.

Es wird geschätzt, dass bei 1.000 Nicht-Anwenderinnen in einem Zeitraum von 5 Jahren etwa 3 Fälle von VTE in der Altersgruppe von 50–59 Jahren auftreten und 8 Fälle in der Altersgruppe von 60–69 Jahren.

Unter 1.000 gesunden Frauen, die Arzneimittel zur Hormonsubstitutionstherapie für einen Zeitraum von 5 Jahren anwenden, treten nach dieser Schätzung zusätzlich 2 bis 6 (bester Schätzer = 4) Fälle von VTE in der Altersgruppe von 50–59 Jahren auf und 5 bis 15 Fälle (bester Schätzer = 9) in der Altersgruppe von 60–69 Jahren. Im ersten Jahr einer Hormonsubstitutionstherapie ist das Auftreten einer VTE wahrscheinlicher als später.

Zu den allgemein anerkannten VTE-Risikofaktoren gehören eine entsprechende persönliche oder familiäre Belastung, ein erhebliches Übergewicht (BMI > 30 kg/m²) sowie ein systemischer Lupus erythematodes (SLE). Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen bei VTE.

Patientinnen mit VTE in der Anamnese oder bekannter Thrombophilie haben ein erhöhtes VTE-Risiko. Eine Hormonsubstitutionstherapie kann dieses Risiko erhöhen. Eine persönliche oder starke familiäre Belastung in Bezug auf VTE oder wiederholte Spontanaborte sollten zum Ausschluss einer thrombophilen Prädisposition abgeklärt werden.

Bis dahin bzw. bis zum Beginn einer Behandlung mit Antikoagulantien ist eine Hormonsubstitutionstherapie kontraindiziert. Bei Frauen, die bereits mit Antikoagulantien behandelt werden, müssen Nutzen und Risiko einer Hormonsubstitutionstherapie sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.

Das VTE-Risiko kann bei längerer Immobilisierung, einem schwereren Trauma oder einer größeren Operation zeitweilig erhöht sein. Bei Patientinnen unter Hormonsubstitutionstherapie müssen, wie bei allen postoperativen Patienten, die prophylaktischen Maßnahmen zur Verhinderung einer VTE nach einer Operation äußerst genau eingehalten werden. Wenn nach einer vorgesehenen Operation, vor allem im abdominalen oder orthopädischen Bereich an den unteren Extremitäten, mit einer längeren Immobilisierung zu rechnen ist, sollte erwogen werden, ob eine zeitweilige Unterbrechung der Hormonsubstitutionstherapie 4 bis 6 Wochen vor dem Eingriff möglich ist. Diese Behandlung sollte ggf. erst dann wieder aufgenommen werden, wenn die Frau wieder vollständig mobilisiert ist.

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

Koronare Herzkrankheit

Aus randomisierten, kontrollierten klinischen Studien gibt es keine Hinweise auf einen kardiovaskulären Nutzen einer kontinuierlich kombinierten Hormonsubstitutionstherapie mit konjugierten Estrogenen und Medroxyprogesteronacetat. Zwei große klinische Studien (WHI-Studie und HERS [Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study]) zeigten ein möglicherweise erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Morbidität im ersten Jahr der Anwendung und insgesamt keinen Nutzen. Für andere Arzneimittel zur Hormonsubstitutionstherapie gibt es nur wenige Daten aus randomisierten, kontrollierten klinischen Studien, in denen die Wirkung auf die kardiovaskuläre Morbidität oder Mortalität untersucht wurde.

Schlaganfall

In einer großen klinischen Studie (WHI-Studie) wurde ein erhöhtes Risiko für einen ischämischen Schlaganfall (als sekundärer Endpunkt) bei gesunden Frauen während einer kontinuierlich kombinierten Hormonsubstitutionstherapie mit konjugierten equinen Estrogenen und Medroxyprogesteronacetat gefunden. Es wird geschätzt, dass bei 1.000 Frauen, die keine Arzneimittel zur Hormonsubstitutionstherapie anwenden, in einem Zeitraum von 5 Jahren etwa 3 Fälle von Schlaganfall in der Altersgruppe von 50–59 Jahren auftreten und 11 Fälle in der Altersgruppe von 60–69 Jahren. Bei 1.000 Frauen, die konjugierte equine Estrogene und Medroxyprogesteronacetat 5 Jahre lang anwenden, beträgt demnach die Anzahl der zusätzlichen Fälle von Schlaganfall im Alter von 50–59 Jahren 0 bis 3 (bester Schätzer = 1) und im Alter zwischen 60 und 69 Jahren 1 bis 9 (bester Schätzer = 4).

Ovarialkarzinom

Langzeitanwendung (mindestens 5–10 Jahre) von Estrogen-Monoarzneimitteln zur Hormonsubstitutionstherapie bei hysterektomierten Frauen ist nach Ergebnissen einiger epidemiologischer Studien mit einem erhöhten Ovarialkarzinom-Risiko verbunden. Derzeit kann nicht sicher beurteilt werden, ob die Langzeitanwendung von Estrogen-Gestagen-Kombinationsarzneimitteln zur Hormonsubstitutionstherapie im Vergleich zu Estrogen-Monoarzneimitteln demgegenüber ein anderes Risiko mit sich bringt.

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 Wirkstoffes von Gynokadin erhöht ist.

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

Es gibt keinen schlüssigen Hinweis auf eine Verbesserung kognitiver Fähigkeiten durch eine Hormonsubstitutionstherapie. Aus der WHI-Studie gibt es Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für eine wahrscheinliche Demenz bei Frauen, die mit einer kontinuierlich kombinierten Hormonsubstitutionstherapie bestehend aus konjugierten equinen Estrogenen und Medroxyprogesteronacetat nach dem 65. Lebensjahr beginnen. Es ist nicht bekannt, ob diese Ergebnisse auch für jüngere postmenopausale Frauen oder andere Produkte zur Hormonsubstitutionstherapie gelten.

Einfluss auf klinisch-chemische Parameter

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 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 corticoidbindende Globulin (CBG) und das sexualhormonbindende Globulin (SHBG), was zu einem Ansteigen der zirkulierenden Corticoide bzw. Sexualhormone führt. Freie oder biologisch aktive Hormonkonzentrationen bleiben unverändert. Andere Plasmaproteine können erhöht sein (Angiotensinogen/Reninsubstrat, α_1 -Antitrypsin, Coeruloplasmin).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der Metabolismus der Estrogene kann durch die gleichzeitige Anwendung von Wirkstoffen verstärkt werden, die bekanntlich Arzneimittel-metabolisierende Enzyme, vor allem die Cytochrom P 450 Enzyme, induzieren. Zu diesen Wirkstoffen gehören Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Topiram, Felbamat, Primidon) 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, enzyminduzierende Eigenschaften, obwohl sie eigentlich als starke Enzymhemmer bekannt sind.

Pflanzenpräparate, 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.

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 Aus-

scheidung von Ciclosporin zu erhöhten Ciclosporin-, Kreatinin- und Transaminasen-Blutspiegeln kommen.

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.

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 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“) oder des Glucosetoleranztests beeinflussen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Gynokadin ist in der Schwangerschaft nicht indiziert. Wenn es während der Behandlung mit Gynokadin 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

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

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Veränderung der Glucosetoleranz, Verschlechterung einer Porphyrie

Störungen des Nervensystems
Kopfschmerzen, Migräne, Schwindel, depressive Verstimmungen, Stimmungsschwankungen, Angstzustände, Libidoveränderungen

Störungen der Augen
Sehstörungen, Kontaktlinsenunverträglichkeit

Störungen des Herzens und der Gefäße
Hypertonie, Palpitationen, Verschlimmerung oder Entzündung von Krampfadern

Störungen des Verdauungstrakts
Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie, Blähungen, Diarrhoe, Bauchschmerzen, Völlegefühl, Appetitsteigerung

Erkrankungen der Leber und Gallenblase
Leberfunktionsstörungen
Sehr selten (<0,01 %): Lebertumoren

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Hautreaktionen mit Urtikaria, Juckreiz und Ausschlag; Pruritus, Haarausfall

Skelettmuskulatur- und Bindegewebs-erkrankungen

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.

Brustkrebs

Laut zahlreicher epidemiologischer Studien und einer randomisierten, placebokontrollierten Studie, der WHI-Studie, steigt bei Frauen, die eine Hormonsubstitutionstherapie anwenden oder vor kurzem angewendet haben, das Brustkrebsrisiko insgesamt mit zunehmender Dauer der Hormonsubstitutionstherapie an.

Für eine Hormonsubstitutionstherapie mit Estrogen-Monopreparaten sind die Schätzungen für das relative Risiko (RR) aus einer Re-Analyse von Originaldaten aus 51 epidemiologischen Studien (bei denen in mehr als 80 % die Hormonsubstitutionstherapie mit Estrogen-Monopreparaten durchgeführt wurde) und aus der epidemiologischen Million Women Study (MWS) mit 1,35 (95 % KI 1,21 – 1,49) bzw. 1,30 (95 % KI 1,21 – 1,40) ähnlich.

Für eine kombinierte Hormonsubstitutionstherapie aus Estrogen plus Gestagen wurde in zahlreichen epidemiologischen Studien ein höheres Gesamtrisiko für Brustkrebs als mit Estrogen allein ermittelt.

In der MWS wurde berichtet, dass, verglichen mit Frauen, die nie eine Hormonsubstitutionstherapie erhalten hatten, die Verwendung verschiedener Arten von Estrogen-Gestagen-Kombinationen zur Hormonsubstitutionstherapie mit einem höheren Brustkrebsrisiko verbunden war (RR = 2,00; 95 % KI 1,88 – 2,12) als die Verwendung von Estrogen allein (RR = 1,30; 95 % KI 1,21 – 1,40) oder die Verwendung von Tibolon (RR = 1,45; 95 % KI 1,25 – 1,68).

In der WHI-Studie wurde eine Risikoschätzung von 1,24 (95 % KI 1,01 – 1,54) nach 5,6-jähriger Anwendung einer kombinierten Estrogen-Gestagen-Substitutionstherapie (konjugierte equine Estrogene + Medroxyprogesteronacetat) für alle Anwenderinnen gegenüber Placebo angegeben.

Die absoluten Risiken, berechnet auf der Grundlage der MWS und der WHI-Studie, sind nachfolgend dargestellt:

In der MWS wurde, basierend auf der bekannten durchschnittlichen Inzidenz von Brustkrebs in Industrieländern, geschätzt, dass:

- bei ca. 32 von 1.000 Frauen, die keine Hormonsubstitutionstherapie erhalten, zwischen ihrem 50. und 64. Lebensjahr ein Brustkrebs diagnostiziert wird,
- unter 1.000 Frauen, die aktuell oder in jüngster Vergangenheit eine Hormonsubstitutionstherapie erhalten haben, sich folgende Anzahl zusätzlicher Fälle im entsprechenden Zeitraum ergibt:
für Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie:
zwischen 0 und 3 (bester Schätzer = 1,5) bei 5-jähriger Anwendung,
zwischen 3 und 7 (bester Schätzer = 5) bei 10-jähriger Anwendung,
für Anwenderinnen einer kombinierten Estrogen-Gestagen-Substitutionstherapie:
zwischen 5 und 7 (bester Schätzer = 6) bei 5-jähriger Anwendung
zwischen 18 und 20 (bester Schätzer = 19) bei 10-jähriger Anwendung.

Nach Schätzung der WHI-Studie treten aufgrund einer kombinierten Estrogen-Gestagen-Substitutionstherapie (konjugierte equine Estrogene + Medroxyprogesteronacetat) nach 5,6-jähriger Beobachtungszeit von Frauen im Alter zwischen 50 und 79 Jahren 8 zusätzliche Fälle von invasivem Brustkrebs pro 10.000 Frauenjahre auf.

Basierend auf Berechnungen mit den Studiendaten wird geschätzt, dass

- unter 1.000 Frauen in der Placebogruppe ungefähr 16 Fälle von invasivem Brustkrebs in 5 Jahren diagnostiziert werden,
- unter 1.000 Frauen, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen-Substitutionstherapie (konjugierte equine Estrogene + Medroxyprogesteronacetat) erhalten hatten, die Zahl der zusätzlichen Fälle zwischen 0 und 9 (bester Schätzer = 4) bei 5-jähriger Anwendung liegt.

Die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle bei Frauen, die eine Hormonsubstitutionstherapie erhalten, ist im Wesentlichen ähnlich bei allen Frauen, die eine Hormonsubstitutionstherapie beginnen, unabhängig vom Alter bei Beginn der Hormonsubstitutionstherapie (zwischen 45 und 65 Jahren) (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Endometriumkarzinom

Bei Frauen mit intaktem Uterus steigt das Risiko einer Endometriumhyperplasie und eines Endometriumkarzinoms mit zunehmender Dauer einer Estrogen-Monotherapie an. Nach den Daten aus epidemiologischen Studien besagt die beste Risikoschätzung, dass bei 5 von 1.000 Frauen, die keine Hormonsubstitutionstherapie erhalten, zwischen ihrem 50. und 65. Lebensjahr ein Endometriumkarzinom diagnostiziert wird. In Abhängigkeit von der Behandlungsdauer und Estrogendosis erhöht sich dieser Anstieg des Endometriumkarzinomrisikos bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie um den Faktor 2 bis 12 gegenüber Nicht-Anwenderinnen. Durch die Zugabe eines Gestagens zu der Estrogen-Monotherapie reduziert sich dieses Risiko deutlich.

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

- estrogenabhängige gutartige Neubildungen sowie bösartige Tumoren;
- Herzinfarkt und Schlaganfall;
- venöse thromboembolische Ereignisse, v. a. Thrombosen der tiefen Bein- bzw. Beckenvenen sowie Lungenembolien (VTE). Diese treten bei Anwenderinnen einer Hormonsubstitutionstherapie häufiger auf als bei Nicht-Anwenderinnen. Für weitere Informationen siehe Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“ und 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“;
- Erkrankung der Gallenblase;
- Haut- und Unterhauterkrankungen: Chloasma, Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura;
- wahrscheinliche Demenz (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

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: G03C A03

Der Wirkstoff, synthetisches 17β-Estradiolvalerat wird im Körper zu 17β-Estradiol gespalten, das chemisch und biologisch mit dem körpereigenen humanen Estradiol identisch ist. Es substituiert den Verlust der Estrogenproduktion in den Wechseljahren 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.

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 _{max} [pg/ml])	72,68 ± 27,12	72,51 ± 26,72
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t _{max} [h])	9,84 ± 6,83	8,54 ± 3,80
Fläche unter der Konzentrationszeit-Kurve (AUC _{0→72h} [h × pg/ml])	2355,1 ± 773,44	2368,9 ± 717,24

Siehe Abbildung 1 auf Seite 5

Estron

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

Siehe Abbildung 2 auf Seite 5

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.



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

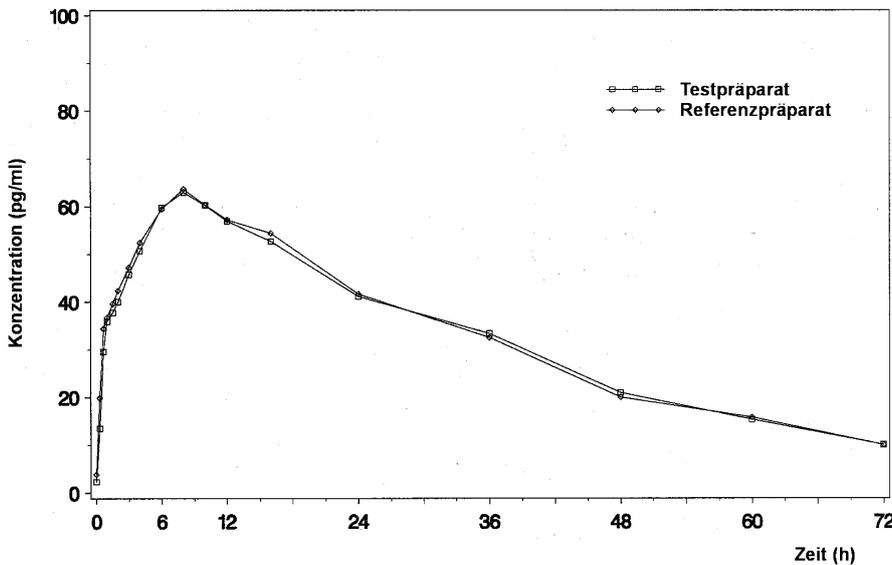
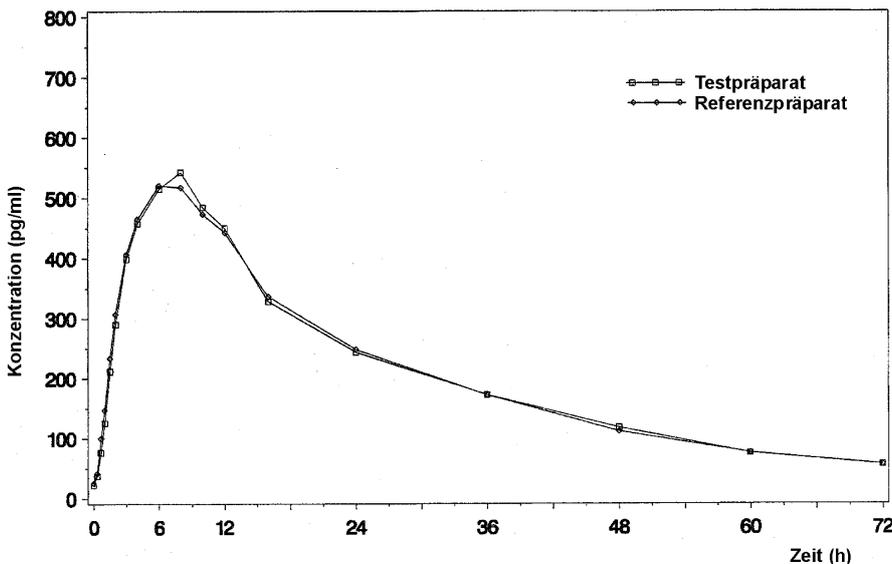


Abbildung 2: Mittlere Plasmaspiegelverläufe von Estron im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:



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

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/Aluminium-Bliester

PP-Bliester

OP mit 30 Tabletten N 1

OP mit 60 Tabletten N 2

OP mit 90 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. Inhaber der Zulassung

DR. KADE
Pharmazeutische Fabrik GmbH
Rigistraße 2
12277 Berlin

Telefon: (030) 720 82-0
Telefax: (030) 720 82-200
E-Mail: info@kade.de
www.kade.de

8. Zulassungsnummer

6165801.00.00

9. Datum der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

25.11.2005

10. Stand der Information

August 2011

11. Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin