

## FACHINFORMATION

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ESTRAMON plus Dienogest 1 mg/2 mg Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält: Estradiolvalerat 1,0 mg (entspricht 0,764 mg Estradiol) und Dienogest 2,0 mg

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 58,22 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Die Tabletten sind hellrosa und rund mit einem Durchmesser von ca. 6 mm.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Hormonsubstitutionstherapie (HRT) zur Behandlung von Estrogenmangelsymptomen bei postmenopausalen Frauen, deren Menopause länger als ein Jahr zurückliegt.

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

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

#### **Beginn der Einnahme von ESTRAMON plus Dienogest**

Bei Frauen, die bisher keine Hormonsubstitutionstherapie erhalten haben, oder Frauen, die von einer anderen kontinuierlichen, kombinierten Hormonsubstitutionstherapie wechseln, kann die Behandlung an jedem beliebigen Tag begonnen werden.

Bei Frauen, die von einer kontinuierlich-sequenziellen Hormonsubstitutionstherapie umgestellt werden, soll die Behandlung am Tag nach Abschluss des Behandlungszyklus der vorherigen Therapie begonnen werden.

Frauen, die von einer zyklischen Hormonsubstitutionstherapie wechseln, sollen mit der Einnahme am Tag nach der Einnahmepause beginnen.

#### Dosierung

Es wird täglich eine Tablette eingenommen. Jede Blisterpackung enthält Tabletten für die Anwendung über 28 Tage.

#### **Art der Anwendung**

Die Tabletten werden unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen. Die Behandlung erfolgt kontinuierlich, d. h. die Einnahme aus der nächsten Blisterpackung erfolgt ohne Pause. Die Tabletteneinnahme sollte möglichst jeweils zur gleichen Tageszeit erfolgen.

Wurde die Einnahme einer Tablette vergessen, sollte diese so schnell wie möglich nachgeholt werden. Sind seit der letzten vergessenen Einnahme mehr als 24 Stunden vergangen, braucht keine zusätzliche Tablette eingenommen zu werden. Wurden mehrere Tabletten vergessen, kann es zu Blutungen kommen.

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

#### **Spezielle Patientengruppen**

##### Kinder und Jugendliche

ESTRAMON plus Dienogest ist für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht indiziert.

### Ältere Patienten

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

### Patienten mit Leberfunktionsstörung

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

### Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine speziellen Studien mit ESTRAMON plus Dienogest an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt.

## **4.3 Gegenanzeigen**

- bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht
- estrogenabhängiger maligner Tumor bzw. ein entsprechender Verdacht (v. a. Endometriumkarzinom)
- nicht abgeklärte Blutungen 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 Erkrankung (v. a. Angina pectoris, Myokardinfarkt)
- akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die relevanten Leberenzym-Werte nicht normalisiert haben
- Porphyrie
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe 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 für mögliche Nebenwirkungen 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 ihrer Brüste sie dem Arzt mitteilen müssen (siehe „Brustkrebs“ weiter unten). Die Untersuchungen, einschließlich bildgebender Verfahren wie Mammographie, sind entsprechend der gegenwärtig üblichen Vorsorgepraxis und den klinischen Notwendigkeiten der einzelnen Frau durchzuführen.

### **Situationen, die eine Überwachung erfordern**

Die 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 ESTRAMON plus Dienogest auftritt bzw. sich verschlechtert:

- Leiomyom (Uterusmyom) oder Endometriose
- Risikofaktoren für Thromboembolien (siehe unten)

- Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumoren, z. B. Auftreten von Mammakarzinom bei Verwandten ersten Grades
- Hypertonie
- Lebererkrankungen (z. B. Leberadenom)
- Diabetes mellitus mit oder ohne Beteiligung der Gefäße
- Cholelithiasis
- Migräne oder (schwere) Kopfschmerzen
- Systemischer Lupus erythematoses (SLE)
- Endometriumhyperplasie in der Vorgeschichte (siehe unten)
- Epilepsie
- Asthma
- Otosklerose

### **Gründe für einen sofortigen Therapieabbruch**

Die Therapie ist bei Vorliegen einer Kontraindikation sowie in den folgenden Situationen abzubrechen:

- Ikterus oder Verschlechterung der Leberfunktion
- signifikante Erhöhung des Blutdrucks
- Einsetzen migräneartiger Kopfschmerzen
- 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.

### **Brustkrebs**

Es gibt Belege für ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen, die eine kombinierte HRT mit Estrogen und Gestagen oder eine HRT nur mit Östrogen erhalten; dieses Risiko ist von der Dauer der HRT abhängig.

#### Kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie

Im Rahmen der randomisierten placebokontrollierten Studie, der Women's Health Initiative Study (WHI-Studie), und einer Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien wurde gleichermaßen ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen festgestellt, die eine Kombination aus Estrogen und Gestagen einnehmen; dieses Risiko tritt nach ca. 3 (1-4) Jahren in Erscheinung (siehe Abschnitt 4.8).

#### Estrogen-Monotherapie

Die WHI-Studie zeigte kein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei hysterektomierten Frauen unter einer Estrogen-Monotherapie. Beobachtungsstudien haben meist ein geringfügig erhöhtes Risiko für eine Brustkrebsdiagnose gezeigt, das jedoch niedriger war als das Risiko bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationen (siehe Abschnitt 4.8).

Die Ergebnisse einer großen Metaanalyse haben gezeigt, dass nach Behandlungsende das erhöhte Risiko im Laufe der Zeit abnimmt und die Zeit bis zur Rückkehr auf das altersentsprechende Grundrisiko von der Dauer der vorherigen Anwendung der HRT abhängig ist. Wenn die HRT mehr als 5 Jahre lang angewendet wurde, kann das Risiko über einen Zeitraum von 10 Jahren oder länger andauern.

Eine HRT, insbesondere eine kombinierte Behandlung mit Estrogenen und Gestagenen, führt zu einer erhöhten Gewebsdichte in der Brust, was sich in der Mammographie nachteilig auf die radiologische Brustkrebsdiagnostik auswirken kann.

### **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-Monoarzneimittel oder kombinierte Estrogen-Gestagen-Arzneimittel anwenden, das sich innerhalb von 5 Anwendungsjahren zeigt und nach Beendigung der Behandlung im Laufe der Zeit abnimmt. Einige weitere Studien einschließlich der WHI-Studie deuten darauf hin, dass das entsprechende Risiko unter der Anwendung einer kombinierten HRT vergleichbar oder geringfügig geringer ist (siehe Abschnitt 4.8).

### **Venöse Thromboembolie**

Eine HRT ist mit einem 1,3- 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).

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 ( $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ ), Schwangerschaft/Wochenbett, systemischer Lupus erythematodes (SLE) und Krebs. Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen bei VTE.

Wie bei allen postoperativen Patienten müssen vorbeugende Maßnahmen zur Verhinderung einer VTE nach der Operation berücksichtigt werden. Bei längerer Immobilisierung nach einer geplanten Operation wird empfohlen, die HRT 4 bis 6 Wochen vor dem Eingriff auszusetzen. Die Behandlung sollte erst dann wieder aufgenommen werden, wenn die Frau wieder vollständig mobilisiert ist.

Bei Frauen ohne VTE in der Vorgeschichte, aber mit Verwandten ersten Grades, die bereits in jungen Jahren an VTE erkrankten, kann ein Thrombophilie-Screening in Erwägung gezogen werden. Vorher sollte die Patientin eingehend über die begrenzte Aussagekraft dieses Verfahrens beraten werden (es wird nur ein Teil der Defekte identifiziert, die zu einer Thrombophilie führen).

Wird ein thrombophiler Defekt festgestellt und sind außerdem Thrombosen bei Verwandten bekannt oder ist der festgestellte Defekt schwerwiegend (z. B. Antithrombin-, Protein-S- und/oder Protein-C-Mangel oder eine Kombination von Defekten), so ist eine HRT kontraindiziert.

Bei Patientinnen unter einer dauerhaften Behandlung mit Antikoagulantien sollte vor der Anwendung einer HRT das 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 eine Estrogen-Monotherapie Frauen vor einem Myokardinfarkt schützt, unabhängig davon, ob bei ihnen eine koronare Herzkrankheit vorliegt oder nicht.

#### Kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie

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

#### Estrogen-Monotherapie

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

### 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).

### 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 5-Fache der oberen Norm (Upper Limit of Normal, ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die Ethinylestradiol-haltige Arzneimittel wie z. B. KOK anwandten. Zudem wurden bei Behandlung mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Erhöhungen der ALT bei Anwenderinnen von Ethinylestradiol-haltigen Arzneimitteln wie KOK beobachtet. 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 4.5.

### Sonstige Erkrankungszustände

- Estrogene können eine Flüssigkeitsretention bewirken; daher müssen Patientinnen mit kardialen oder renalen Funktionsstörungen sorgfältig beobachtet werden. Patientinnen mit terminaler Niereninsuffizienz müssen engmaschig überwacht werden, weil davon auszugehen ist, dass die Plasmaspiegel der zirkulierenden Wirkstoffe Estradiolvalerat und Dienogest erhöht sind.
- Frauen mit vorbestehender Hypertriglyzeridämie müssen während einer Estrogen- oder Hormonsubstitutionstherapie engmaschig überwacht werden, weil im Zusammenhang mit einer Estrogentherapie unter derartigen Umständen von seltenen Fällen eines starken Triglyzeridanstiegs im Plasma mit der Folge einer Pankreatitis berichtet wurde.
- Exogene Estrogene können Symptome eines hereditären oder erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.
- 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 Radioimmunoassay) 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.

### Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

### Effekte anderer Arzneimittel auf ESTRAMON plus Dienogest

Substanzen, die die Clearance von Sexualhormonen erhöhen (verminderte Wirksamkeit durch Enzyminduktion), z. B. Der Metabolismus der Estrogene und Gestagene kann durch die gleichzeitige Anwendung von Substanzen verstärkt werden, die Arzneimittel-metabolisierende Enzyme, vor allem die Cytochrom-P450-Enzyme, induzieren; zu diesen Substanzen gehören Antikonvulsiva (z. B. Barbiturate, Phenytoin, Primidon, Carbamazepin) und Antiinfektiva (z. B.

Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz) und möglicherweise auch Felbamat, Griseofulvin, Oxcarbazepin, Topiramate und pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten.

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

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

#### Substanzen mit variablen Auswirkungen auf die Clearance von Sexualhormonen

Viele Kombinationen von HIV-Proteaseinhibitoren mit nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern, einschließlich von Kombinationen mit HCV-Inhibitoren können bei gleichzeitiger Verabreichung mit Sexualhormonen die Plasmakonzentrationen des Estrogens oder von Dienogest oder von beiden erhöhen oder senken. Der Nettoeffekt dieser Veränderungen kann in einigen Fällen klinisch relevant sein.

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

#### Substanzen, die die Clearance von Sexualhormonen vermindern (Enzymhemmer)

Starke und mäßige CYP3A4-Inhibitoren wie Azol-Antimykotika (z. B. Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol), Verapamil, Macrolide (z. B. Clarithromycin, Erythromycin), Diltiazem und Grapefruitsaft können die Plasmakonzentrationen des Estrogens oder des Dienogest oder von beiden erhöhen.

#### **Auswirkung einer HRT mit Estrogenen auf andere Arzneimittel**

Es hat sich gezeigt, dass bei gleichzeitiger Verabreichung Estrogen-haltige hormonale Kontrazeptiva die Plasmakonzentrationen von Lamotrigin aufgrund der Induktion der Lamotrigin-Glucuronidierung erheblich verringern. Dies kann die Kontrolle von Krampfanfällen beeinträchtigen. Obwohl die mögliche Wechselwirkung zwischen einer Hormonersatztherapie und Lamotrigin nicht untersucht wurde, ist davon auszugehen, dass eine ähnliche Wechselwirkung bei Frauen, die beide Arzneimittel zusammen einnehmen, besteht, die zu einer Verringerung der Anfallskontrolle führen kann.

#### **Pharmakodynamische Wechselwirkungen**

##### Direkt wirkende antivirale Arzneimittel (DAAs) und Ethinylestradiol-haltige Arzneimittel wie KOK

In klinischen Studien mit dem Kombinationsregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin gegen das Hepatitis-C-Virus, traten Erhöhungen der ALT um mehr als das 5-Fache der oberen Norm (Upper Limit of Normal, ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die Ethinylestradiol-haltige 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 Ethinylestradiol-haltige Arzneimittel wie KOK einnahmen.

##### Direkt wirkende antivirale Arzneimittel (DAAs) und Arzneimittel, die andere Estrogene als Ethinylestradiol enthalten, wie z. B. Estradiol

Bei Frauen, die Arzneimittel mit anderen Estrogenen als Ethinylestradiol, 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).

#### **Andere Formen der Interaktion**

##### Labortests

Die Verwendung von Sexualsteroiden kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen, einschließlich biochemischer Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion, Plasmaspiegel von (Träger-) Proteinen, z. B. kortikosteroidbindendes Globulin, von Lipid-/Lipoprotein-Fractionen, die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels und die Parameter der Blutgerinnung und Fibrinolyse. Die Änderungen bleiben in der Regel innerhalb des Normbereichs (für weitere Informationen siehe Abschnitt 4.4 unter „Sonstige Erkrankungszustände“).

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

ESTRAMON plus Dienogest ist in der Schwangerschaft nicht indiziert. Wenn es während der Behandlung mit ESTRAMON plus Dienogest zur Schwangerschaft kommt, muss die Behandlung sofort abgebrochen werden.

Es liegen keine ausreichenden Daten über die Anwendung von Estradiol/Dienogest bei Schwangeren vor. Die Ergebnisse der meisten der zurzeit vorliegenden relevanten epidemiologischen Studien zu einer unbeabsichtigten fetalen Exposition mit Kombinationen von Estrogenen und Gestagenen zeigen keine teratogenen oder fetotoxischen Wirkungen.

### Stillzeit

ESTRAMON plus Dienogest ist in der Stillzeit nicht indiziert.

### Fertilität

ESTRAMON plus Dienogest ist nicht für die Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter indiziert.

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

Es wurden keine Studien über den Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Bei Anwenderinnen von ESTRAMON plus Dienogest wurden keine Effekte auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

## 4.8 Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle (Systemorganklassen MedDRA v.8.0) zeigt die Häufigkeit von Nebenwirkungen von ESTRAMON plus Dienogest. Diesen Häufigkeiten liegen die Häufigkeitsangaben von unerwünschten Ereignissen aus 4 klinischen Phase III-Studien (n = 538 Frauen) zugrunde, bei denen zumindest ein möglicher Zusammenhang zur Behandlung mit ESTRAMON plus Dienogest besteht.

| Systemorganklassen<br>MedDRA v. 8.0         | Häufig<br>(≥ 1/100 bis < 1/10) | Gelegentlich<br>(≥ 1/1.000 bis < 1/100)                                                                                                                   |
|---------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Stoffwechsel- und<br>Ernährungsstörungen    |                                | Gewichtszunahme                                                                                                                                           |
| Psychiatrische Erkrankungen                 |                                | Depression,<br>Anorexia nervosa,<br>Aggressivität,<br>Schlaflosigkeit,<br>Nervosität,<br>Schläfrigkeit/Benommenheit,<br>Anorgasmie,<br>verringerte Libido |
| Erkrankungen des<br>Nervensystems           | Kopfschmerzen                  | Migräne,<br>Schwindelgefühl,<br>Parästhesie,<br>Hyperkinese                                                                                               |
| Gefäßerkrankungen                           |                                | venöse Thrombose (Beinschmerzen),<br>Thrombophlebitis,<br>Hypertonie,<br>Nasenbluten                                                                      |
| Erkrankungen des<br>Gastrointestinaltraktes | Übelkeit                       | Bauchschmerzen,<br>Diarrhö,<br>Erbrechen,<br>Obstipation,<br>Blähungen,                                                                                   |

| Systemorganklassen<br>MedDRA v. 8.0                                | Häufig<br>(≥ 1/100 bis < 1/10)                                                                                                                                                                        | Gelegentlich<br>(≥ 1/1.000 bis < 1/100)                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                    |                                                                                                                                                                                                       | Mundtrockenheit                                                                            |
| Leber- und Gallenerkrankungen                                      |                                                                                                                                                                                                       | Gallenschmerzen                                                                            |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes                 |                                                                                                                                                                                                       | Psoriasis,<br>Akne,<br>Pruritus,<br>verstärktes Schwitzen,<br>trockene Haut                |
| Skelettmuskulatur-,<br>Bindegewebs- und<br>Knochenerkrankungen     |                                                                                                                                                                                                       | Myalgie,<br>Beinkrämpfe                                                                    |
| Erkrankungen der<br>Geschlechtsorgane und der<br>Brustdrüse        | uterine/vaginale Blutungen einschließlich<br>Zwischenblutungen<br>(Blutungsunregelmäßigkeiten<br>gewöhnlich nachlassend während<br>kontinuierlicher Behandlung),<br>Brustschmerzen,<br>Hitzewallungen | Endometriumerkrankungen,<br>vaginale Pilzkrankungen,<br>Dysmenorrhö,<br>Pruritus genitalis |
| Allgemeine Erkrankungen und<br>Beschwerden am<br>Verabreichungsort |                                                                                                                                                                                                       | Ödeme/generalisierte Ödeme/Gesichtsödeme,<br>Müdigkeit                                     |

### Brustkrebs

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:

#### 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<br>Beginn der<br>HRT<br>(Jahre)                                                                                                                                                                                                                                                          | Inzidenz pro 1.000<br>Nichtanwenderinnen einer<br>HRT über 5 Jahre (50-<br>54 Jahre)* | Relatives Risiko | Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-<br>Anwenderinnen nach 5 Jahren |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------|
| <b>Estrogen-Monotherapie</b>                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                       |                  |                                                                 |
| 50                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 13,3                                                                                  | 1,2              | 2,7                                                             |
| <b>Estrogen-Gestagen-Kombinationstherapie</b>                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                       |                  |                                                                 |
| 50                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 13,3                                                                                  | 1,6              | 8,0                                                             |
| * bezogen auf die Baseline-Inzidenzraten in England im Jahr 2015 bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m <sup>2</sup> )<br>Hinweis: Da sich die Hintergrundinzidenz von Brustkrebs von EU-Land zu EU-Land unterscheidet, ändert sich auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional. |                                                                                       |                  |                                                                 |

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

| Alter zu<br>Beginn der<br>HRT<br>(Jahre)      | Inzidenz pro 1.000<br>Nichtanwenderinnen einer<br>HRT über einen Zeitraum von<br>10 Jahren (50-59 Jahre)* | Relatives Risiko | Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-<br>Anwenderinnen nach 10 Jahren |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------|
| <b>Estrogen-Monotherapie</b>                  |                                                                                                           |                  |                                                                  |
| 50                                            | 26,6                                                                                                      | 1,3              | 7,1                                                              |
| <b>Estrogen-Gestagen-Kombinationstherapie</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 sich die Hintergrundinzidenz von Brustkrebs von EU-Land zu EU-Land unterscheidet, ändert sich auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.

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

| Altersgruppe (Jahre)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Inzidenz bei 1.000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren | Relatives Risiko (95 % KI) | Zusätzliche Fälle bei 1.000 HRT-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren (95 % KI) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Estrogen-Monotherapie (CEE)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                           |                            |                                                                                          |
| 50-79                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 21                                                                        | 0,8 (0,7 – 1,0)            | -4 (-6-0)*                                                                               |
| <b>Estrogen &amp; Gestagen (CEE + MPA) #</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                           |                            |                                                                                          |
| 50-79                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 17                                                                        | 1,2 (1,0 – 1,5)            | +4 (0-9)                                                                                 |
| CEE: konjugierte equine Estrogene; MPA: Medroxyprogesteronacetat<br>* WHI-Studie bei Frauen ohne Uterus, die kein erhöhtes Brustkrebsrisiko zeigte.<br># Bei Beschränkung der Auswertung auf Frauen, die vor der Studie keine HRT angewendet hatten, erschien das Risiko während der ersten 5 Behandlungsjahre nicht erhöht: Nach 5 Jahren war das Risiko höher als bei unbehandelten Frauen. |                                                                           |                            |                                                                                          |

#### Endometriumkarzinom

##### Postmenopausale Frauen mit intaktem Uterus

Ungefähr 5 von 1.000 Frauen mit intaktem Uterus, die keine HRT anwenden, entwickeln ein Endometriumkarzinom.

Bei Frauen mit intaktem Uterus wird die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie nicht empfohlen, da diese das Risiko eines Endometriumkarzinoms erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

In Abhängigkeit von der Dauer der Estrogen-Monotherapie und der Estrogendosis lag das erhöhte Risiko eines Endometriumkarzinoms in epidemiologischen Studien bei 5 bis 55 zusätzlich diagnostizierten Fällen pro 1.000 Frauen im Alter zwischen 50 und 65 Jahren.

Durch Zugabe eines Gestagens zu der Estrogen-Monotherapie für mindestens 12 Tage pro Zyklus kann dieses erhöhte Risiko vermieden werden. In der Million Women Study (MWS) 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]).

#### Ovarialkarzinom

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 ein zusätzlicher Fall pro 2.000 Anwenderinnen auf. Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die keine HRT anwenden, werden über einen 5-Jahres-Zeitraum etwa 2 Fälle von Ovarialkarzinom pro 2.000 Frauen diagnostiziert.

#### Venöse Thromboembolien

Das Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie (VTE), z. B. einer Thrombose der tiefen Bein- bzw. Beckenvenen oder einer Lungenembolie, ist bei einer HRT um das 1,3- 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 im folgenden Abschnitt dargestellt:

#### WHI-Studien – zusätzliches Risiko für VTE nach 5-jähriger HRT

| Altersgruppe (Jahre)                                | Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren | Relatives Risiko (95 % KI) | Zusätzliche Fälle bei 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 5 Jahren (95 % KI) |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| <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                     |                                                                           |                            |                                                                       |

### 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 ischämischen Schlaganfall. Das Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall ist unter einer HRT nicht erhöht.

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

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

| Altersgruppe (Jahre) | Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren | Relatives Risiko (95 % KI) | Zusätzliche Fälle bei 1.000 HRT-Anwenderinnen über 5 Jahre (95 % KI) |
|----------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| 50-59                | 8                                                                         | 1,3 (1,1 – 1,6)            | 3 (1 – 5)                                                            |

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

In Zusammenhang mit einer Estrogen-/Gestagen-Behandlung wurden weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen berichtet:

- Erkrankungen der Gallenblase
- Haut- und Unterhauterkrankungen: Chloasma, Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura
- wahrscheinliche Demenz bei Frauen im Alter von über 65 Jahren (siehe Abschnitt 4.4)

Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogen zugeführte Estrogene Symptome eines Angioödems auslösen oder verschlimmern.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)

anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung kann Übelkeit und Erbrechen hervorrufen und bei einigen Frauen kann es zu einer Abbruchblutung kommen. Es gibt keine spezifischen Gegenmittel und die Behandlung sollte symptomatisch erfolgen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen

ATC-Code: G03FA15

### **Estradiolvalerat**

Der Wirkstoff, synthetisches 17 $\beta$ -Estradiol, ist chemisch und biologisch mit dem körpereigenen humanen Estradiol identisch. 1 mg Estradiovalerat entspricht 0,764 mg 17 $\beta$ -Estradiol. Es substituiert den Verlust der Estrogenproduktion bei postmenopausalen Frauen und mindert die damit verbundenen Beschwerden.

### **Dienogest**

Der Wirkstoff ist ein Nortestosteron-Derivat, mit einer 10-30-mal niedrigeren *in-vitro*-Affinität für den Progesteron-Rezeptor im Vergleich zu anderen synthetischen Gestagenen. *In-vivo*-Daten bei Tieren zeigten eine starke gestagene Wirksamkeit. Dienogest hat keine signifikante androgene, mineralocorticoide oder glucokortikoide-Aktivität *in vivo*.

Da Estrogene das Wachstum des Endometriums fördern, erhöht die alleinige Estrogengabe das Risiko von Endometriumhyperplasie und Endometriumkarzinom. Die Zugabe eines Gestagens reduziert das estrogenbedingte Risiko einer Endometriumhyperplasie bei Frauen ohne Hysterektomie deutlich.

### **Angaben zu den klinischen Studien**

- Linderung der durch den Estrogenmangel verursachten Symptome und Beeinflussung der Blutungen
  - Eine Linderung der Wechseljahresbeschwerden wurde in den ersten Wochen der Behandlung erreicht.
  - Nach zehn- bis zwölfmonatiger Behandlung werden ca. 89 % der Frauen amenorrhöisch. Durchbruchblutungen und/oder Schmierblutungen traten bei 27,1 % der Frauen während der ersten drei Behandlungsmonate und bei 11 % der Frauen während des zehnten bis zwölften Behandlungsmonats auf.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### **Estradiolvalerat**

#### Resorption

Estradiolvalerat wird nach oraler Gabe vollständig resorbiert. Eine Aufspaltung zu Estradiol und Valeriansäure findet während der Resorption über die Darmschleimhaut oder im Verlauf der ersten Leberpassage statt.

Nach einmaliger Gabe von Estradiolvalerat 1 mg/Dienogest 2 mg werden maximale Estradiol-Serumspiegelkonzentrationen von 21 pg/ml innerhalb von etwa 6 Stunden erreicht.

#### Verteilung

Estradiol wird unspezifisch an Serum-Albuminen und spezifisch an das sexualhormonbindende Globulin (SHBG) gebunden. Nur 1 bis 2 % des Estradiols im Kreislauf liegt als freies Steroid vor; 40 bis 45 % sind an SHBG gebunden. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Estradiol beträgt nach einmaliger intravenöser Gabe ca. 1 l/kg.

#### Biotransformation

Der Metabolismus führt zum Anstieg des natürlichen Estradiols und seiner Metaboliten Estron und Estriol. Die Valeriansäure wird sehr schnell metabolisiert. Nach oraler Gabe sind ca. 3 bis 6 % der Dosis direkt als Estradiol bioverfügbar.

#### Elimination

Die Plasma-Halbwertszeit von zirkulierendem Estradiol beträgt ca. 90 Minuten. Nach oraler Verabreichung unterscheidet sich die Situation jedoch. Wegen des großen zirkulierenden Pools von Estrogensulfaten und Glucuroniden sowie der enterohepatischen Rezirkulation stellt die terminale Halbwertszeit von Estradiol nach oraler Verabreichung einen zusammengesetzten Parameter dar, der von allen diesen Prozessen abhängig ist und im Bereich von etwa 13-20 Stunden liegt. Seine Metaboliten werden überwiegend mit dem Urin und nur zu ca. 10 % mit den Faeces ausgeschieden.

#### Steady-State-Bedingungen

Die Pharmakokinetik von Estradiol wird durch den SHBG-Spiegel beeinflusst. Nach täglicher Einnahme steigen die Serumspiegel bei *Steady-State*-Bedingungen, die nach 4 bis 7 Behandlungstagen erreicht werden, um das 2,2-Fache. Das Minimum, das Maximum und die durchschnittliche Estradiol-Serumkonzentration betragen im *Steady-State* 21 pg/ml, 43 pg/ml bzw. 33 pg/ml.

### **Dienogest**

#### Resorption

Dienogest wird nach oraler Gabe rasch und nahezu vollständig resorbiert. Die maximalen Serumkonzentrationen von 49 ng/ml werden 1,5 Stunden nach Einnahme von Estradiolvalerat 1 mg/Dienogest 2 mg erreicht. Die absolute

Bioverfügbarkeit beträgt etwa 91 %. Die Pharmakokinetik von Dienogest ist dosisproportional im Bereich von 1 bis 8 mg.

#### Verteilung

Dienogest wird an Serumeiweiß gebunden. Es bindet nicht an das sexualhormonbindende Globulin (SHBG) bzw. corticoidbindende Globulin (CBG).

10 % der Gesamtserumkonzentration von Dienogest liegen als freies Steroid vor, 90 % sind unspezifisch an Albumin gebunden. Das scheinbare Verteilungsvolumen (VD/F) von Dienogest beträgt bei postmenopausalen Frauen 51 l.

#### Biotransformation

Dienogest wird nahezu vollständig über die bekannten Wege des Steroid-Metabolismus (Hydroxylierung und Konjugation) metabolisiert, hauptsächlich über CYP3A4, wobei vorwiegend endokrinologisch inaktive Metaboliten entstehen. Die pharmakologisch inaktiven Metaboliten werden schnell ausgeschieden mit dem Ergebnis, dass Dienogest als Hauptbestandteil im Plasma für etwa 50 % der zirkulierenden von Dienogest abgeleiteten Verbindungen verantwortlich ist. Die Gesamt-Clearance nach der intravenösen Verabreichung von 3H-Dienogest wurde mit 5,1 l/h berechnet.

#### Elimination

Nach Gabe von Estradiolvalerat 1 mg/Dienogest 2 mg beträgt die terminale Halbwertszeit von Dienogest bei postmenopausalen Frauen 10,5 Stunden. Nach oraler Gabe von 0,1 mg/kg wird Dienogest nach Metabolisierung über Urin und Faeces im Verhältnis 3:1 ausgeschieden. Die Halbwertszeit der renal ausgeschiedenen Metaboliten beträgt 14 Stunden. 86% der oral verabreichten Dosis werden innerhalb von 6 Tagen ausgeschieden, die Hauptmenge davon vorwiegend über den Urin innerhalb der ersten 24 Stunden.

#### Steady-State-Bedingung

Die Pharmakokinetik von Dienogest wird nicht durch den SHBG-Spiegel beeinflusst. Nach wiederholter täglicher Gabe steigt der Dienogest-Serumspiegel bei Erreichen der *Steady-State*-Bedingung nach 3 bis 4 Behandlungstagen auf das etwa 1,3-Fache. Die Pharmakokinetik von Dienogest nach wiederholter Gabe von Estradiolvalerat 1 mg/Dienogest 2 mg kann aus der Pharmakokinetik nach einmaliger Gabe abgeleitet werden. Im *Steady-State* betragen die Dienogest-Serumkonzentrationen im Minimum ca. 10 ng/ml, im Maximum 63 ng/ml und im Durchschnitt 25 ng/ml.

Zur Pharmakokinetik von ESTRAMON plus Dienogest bei Patientinnen mit renaler oder hepatischer Insuffizienz liegen keine Angaben vor.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Umweltrisikobewertungsstudien haben gezeigt, dass Dienogest/Estradiolvalerat ein Risiko für die aquatische Umwelt darstellen kann.

Außer den bereits in anderen Abschnitten dieser Fachinformation aufgeführten Daten gibt es keine relevanten präklinischen Sicherheitsdaten, die im Hinblick auf die Zielpopulation für den verschreibenden Arzt von Bedeutung sind.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

Lactose-Monohydrat

Maisstärke

vorverkleisterte Stärke (Mais)

Povidon K30

Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

#### Tablettenfilm

Poly(vinylalkohol)

Titandioxid (E171)

Macrogol 3350

Talkum

Eisen(III)-oxid (E172)  
Eisen(II,III)-oxid (E172)

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Blisterpackung aus PVC/PVdC/Aluminium.

Eine Faltschachtel enthält 28, 3x28 oder 6x28 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in 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**

Hexal AG  
Industriestraße 25  
83607 Holzkirchen  
Deutschland  
Telefon: (08024) 908-0  
Telefax: (08024) 908-1290  
E-Mail: [medwiss@hexal.com](mailto:medwiss@hexal.com)

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

99593.00.00

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

11. Dezember 2018

## **10. STAND DER INFORMATION**

April 2025

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig