Sisare® Gel mono 0,5 mg/1 mg

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Sisare® Gel mono 0,5 mg
Sisare® Gel mono 1 mg

Wirkstoff: Estradiol-Hemihydrat

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoff:

Sisare Gel mono 0,5 mg:
1 Eindosis-Beutel mit 0,5 g Gel enthält:
Estradiol-Hemihydrat, entsprechend 0,5 mg Estradiol.

Sisare Gel mono 1 mg:
1 Eindosis-Beutel mit 1,0 g Gel enthält:
Estradiol-Hemihydrat, entsprechend 1,0 mg Estradiol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Dieses Arzneimittel enthält 62,5 mg Propylenglycol und 292,5 mg Ethanol (96 %) pro Eindosis-Beutel mit 0,5 g Gel bzw. 125 mg Propylenglycol und 585 mg Ethanol (96 %) pro Eindosis-Beutel mit 1,0 g Gel.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Gel, Eindosis-Beutel
Geleeartiges, geschmeidiges, opaleszentes Gel

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei Estrogenmangelsymptomen nach der Menopause.

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung:
Sisare Gel mono wird transdermal angewendet. Es kann kontinuierlich oder zyklisch angewendet werden. Die Anfangsdosis soll in Abhängigkeit vom Schweregrad der Symptome der Patientin festgelegt werden und beträgt üblicherweise 1,0 mg Estradiol (1,0 g Gel) pro Tag.

Entsprechend dem klinischen Ansprechen kann die Dosis nach 2 bis 3 Zyklen individuell von 0,5 bis 1,5 g täglich eingestellt werden, entsprechend 0,5 bis 1,5 mg Estradiol pro Tag.

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

Bei Patientinnen mit intaktem Uterus ist es erforderlich, die Behandlung mit Sisare Gel mono mit der geeigneten Dosis eines Gestagens für eine angemessene Dauer, mindestens an 12 bis 14 aufeinander folgenden Tagen pro Monat/28-Tage-Zyklus, oder kontinuierlich zu kombinieren, um der Ausbildung einer Endometriumhyperplasie durch die Estrogen-Gabe zu begegnen (siehe auch Abschnitt 4.4).
Sofern bisher keine Diagnose einer Endometriose gestellt wurde, wird nicht empfohlen, bei hysterektomierten Frauen zusätzlich ein Gestagen zu verabreichen.

Frauen, die keine Hormonersatztherapie (HRT) verwenden, oder Frauen, die von einem kontinuierlich kombinierten HRT-Produkt auf Sisare Gel mono wechseln, können die Behandlung an jedem beliebigen Tag starten. Frauen, die von einem kontinuierlich sequenziellen HRT-Regime wechseln, sollen die Behandlung am Tag nach der Beendigung des vorigen Zyklus beginnen.

Wurde die Anwendung einer Dosis vergessen, sollte dieses so schnell wie möglich nachgeholt werden, es sei denn, dass inzwischen mehr als 12 Stunden seit der normalen Zeit der Anwendung vergangen sind. Ist dies der Fall, sollte die vergessene Dosis ausgelassen werden und die nächste Dosis zum normalen Zeitpunkt angewendet werden. Ausgelassene Dosen können Durchbruch- und Schmierblutungen auslösen.

Sisare Gel mono kann in einigen Fällen leichte Hautreizungen verursachen. Propylenglycol kann Hautreizungen hervorrufen. Hautreizungen können durch einen täglichen Wechsel des Applikationsortes reduziert werden.

Es gibt keine relevante Indikation für die Anwendung von Sisare Gel mono bei Kindern.

Art der Anwendung:

Auf die trockene und saubere Haut auftragen.

Die jeweilige Dosis Sisare Gel mono wird einmal täglich auf die Haut des Unterkörpers oder täglich wechselnd auf die Haut des rechten oder linken Oberschenkels aufgetragen. Die Auftragsfläche sollte 1 bis 2 Handflächen groß sein. Sisare Gel mono darf nicht auf die Brüste, das Gesicht oder gereizte Hautflächen aufgetragen werden. Nach dem Auftragen sollte das Gel einige Minuten lang trocknen; die entsprechende Hautpartie sollte für etwa eine Stunde nicht gewaschen werden. Der versehentliche Kontakt der Augen mit dem Gel sollte vermieden werden. Nach dem Auftragen sollten die Hände gewaschen werden. Die Patientinnen sollten darüber informiert werden, dass Kinder oder Haustiere nicht mit der Körperstelle in Berührung kommen sollten, auf die Sisare Gel mono aufgetragen wurde (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

- Bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht;
- estrogenabhängiger maligner Tumor bzw. ein entsprechender Verdacht (vor allem Endometriumkarzinom);
- nicht abgeklärte Blutung im Genitalbereich;
- unbehandelte Endometriumhyperplasie;
- frühere oder bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (vor allem tiefe Venenthrombose, Lungenembolie);
- bekannte thrombophile Erkrankungen (z. B. Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombin-Mangel, siehe Abschnitt 4.4);
- bestehende oder erst kurze Zeit zurückliegende arterielle thromboembolische Erkrankungen (vor allem Angina pectoris, Myokardinfarkt);
- akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die relevanten Leberenzymwerte nicht normalisiert haben;
- Porphyrie;
- Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem 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 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 Sisare Gel mono auftritt bzw. sich verschlechtert:

- 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 erythematodes (SLE);
- Endometriumhyperplasie in der Vorgeschichte (siehe unten);
- Epilepsie;
- Asthma;
- Otosklerose;
- Angioödem (hereditär oder erworben).

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;
- Erstmaliges Einsetzen migräneartiger Kopfschmerzen;
- Schwangerschaft.

Endometriumhyperplasie und -krebs

- Bei Frauen mit intaktem Uterus ist das Risko 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 unter Umständen eine Biopsie des Endometriums durchgeführt werden, um eine maligne Erkrankung des Endometriums auszuschließen.
- Ungehinderte Estrogenstimulation kann zu einer prämalignen oder malignen Transformation residualer Endometrioseherde führen. Daher sollte in Betracht gezogen werden, in den Fällen ein Gestagen zusätzlich zur Estrogensubstitutionstherapie zu geben, in denen auf Grund einer Endometriose eine Hysterektomie vorgenommen wurde und bei denen eine residuale Endometriose vorliegt.

Brustkrebs

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

Kombinierte Therapie mit Estrogen und Gestagen

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

Estrogen-Monotherapie

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

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

Eine HRT, insbesondere eine kombinierte Behandlung mit Estrogenen und Gestagenen, führt zu einer erhöhten 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 Meta-Analyse lassen auf ein leicht erhöhtes Risiko bei Frauen schließen, die im Rahmen einer HRT Estrogen-Monoarzneimittel oder kombinierte Estrogen-Gestagen-Arzneimittel anwenden, das sich innerhalb von 5 Anwendungsjahren zeigt und nach Beendigung der Behandlung im Laufe der Zeit abnimmt.
Einige weitere Studien einschließlich der WHI-Studie deuten darauf hin, dass das entsprechende Risiko unter der Anwendung einer kombinierten HRT vergleichbar oder geringfügig geringer ist (siehe Abschnitt 4.8).

Venöse Thromboembolie

- Eine HRT ist mit einem 1,3 – 3-fach erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) verbunden, vor allem für tiefe Venenthrombosen oder Lungenembolien. Im ersten Jahr einer HRT ist das Auftreten einer VTE wahrscheinlicher als später (siehe Abschnitt 4.8).
- Patientinnen mit VTE in der Vorgeschichte oder bekannter Thrombophilie haben ein erhöhtes VTE-Risiko. Eine HRT kann dieses Risiko erhöhen und ist daher bei diesen Patientinnen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
- Zu den allgemein anerkannten VTE-Risikofaktoren gehören die Anwendung von Estrogenen, ein höheres Alter, größere Operationen, längere Immobilisierung, erhebliches Übergewicht (BMI > 30 kg/m^2), Schwangerschaft/Wochenbett, systemischer Lupus erythematodes (SLE) und Krebs. Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen bei VTE.
- Wie bei allen postoperativen Patientinnen müssen vorbeugende Maßnahmen zur Verhinderung einer VTE nach der Operation berücksichtigt werden. Bei längerer Immobilisierung nach einer geplanten Operation wird empfohlen, die HRT 4 bis 6 Wochen vor dem Eingriff auszusetzen. Die Behandlung sollte erst dann wieder aufgenommen werden, wenn die Frau wieder vollständig mobilisiert ist.
- Bei Frauen ohne VTE in der Vorgeschichte, aber mit Verwandten ersten Grades, die bereits in jungen Jahren an VTE erkrankten, kann ein Thrombophilie-Screening in Erwägung gezogen werden. Vorher sollte die Patientin eingehend über die begrenzte Aussagekraft dieses Verfahrens beraten werden (es wird nur ein Teil der Defekte identifiziert, die zu einer Thrombophilie führen). Wird ein thrombophiler Defekt festgestellt und sind außerdem Thrombosen bei Verwandten bekannt oder ist der festgestellte Defekt schwerwiegend (z. B. Antithrombin-, Protein-S- und/oder Protein-C-Mangel oder eine Kombination von Defekten), so ist eine HRT kontraindiziert.
- Bei Patientinnen unter einer dauerhaften Behandlung mit Antikoagulantien sollte vor der Anwendung einer HRT das Risiko-Nutzen-Verhältnis sorgfältig abgewogen werden.
- Sollte sich eine VTE nach Beginn der HRT entwickeln, muss das Arzneimittel abgesetzt werden. Die 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

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).

Sonstige Erkrankungszustände
- Estrogene können eine Flüssigkeitsretention bewirken; daher müssen Patientinnen mit kardialen oder renalen Funktionsstörungen sorgfältig beobachtet werden. Patientinnen mit einer terminalen Niereninsuffizienz sollten eng überwacht werden.
- 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 die Symptome des hereditären und 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 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).
- Eine Hyperpigmentierung kann sporadisch auftreten, speziell bei Frauen, die schon in der Vergangenheit an Chloasma gravidarum litten. Frauen, die eine erhöhte Tendenz zur Ausbildung einer Hyperpigmentierung besitzen, sollten die Sonnenexposition bzw. UV-Strahlung während einer HRT vermeiden.
- 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.

Anstieg der ALT
Während klinischer Studien mit Patienten, deren Hepatitis-C-Virus-Infektionen (HCV) mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin behandelt wurden, traten Erhöhungen der Transaminase (ALT) bis über das 5-fache des oberen Grenzwertes des Referenzbereichs (Upper Limit of Normal, ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie z. B. kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) verwendeten. Darüber hinaus wurden auch bei Patienten, die mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir behandelt wurden, ALT-Erhöhungen bei Frauen beobachtet, die ethinylestradiolhaltige kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) anwendeten. Frauen, die andere Estrogene als das Ethinylestradiol anwendeten, wie z. B. Estradiol, sowie Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin, wiesen eine ähnliche ALT-Erhöhungsrate wie Frauen auf, die keine Estrogene anwendeten. Aufgrund der begrenzten Anzahl von Frauen, die solche sonstigen Estrogene anwendeten, ist jedoch bei gleichzeitiger Verabreichung der folgenden Kombinationen Vorsicht geboten: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin, Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (siehe Abschnitt 4.5).

Mögliche Estradiolübertragung
Sisare Gel mono kann versehentlich von der Hautregion, auf die es aufgetragen wurde, auf Kinder oder Haustiere übertragen werden.

Nach Markteinführung wurden bei präpubertären Mädchen Brustentwicklung und Raumforderungen in der Brust, bei präpubertären Jungen frühzeitige Pubertät, Gynäkomastie und Raumforderungen in der Brust nach einer unabsichtlichen Sekundärexposition gegenüber Estradiol berichtet. In den meisten Fällen gingen diese Symptome nach dem Beenden der Estradiol-Exposition wieder zurück.

Um den versehentlichen Kontakt einer anderen Person oder eines Haustiers mit Sisare-Gel durch Berühren der Applikationsstelle zu vermeiden, sollten die Patientinnen angewiesen werden:

- Nach Auftragen des Gels die Hände mit Seife und Wasser waschen.
- Sobald das Gel nach dem Auftragen getrocknet ist, sollte die Stelle mit Kleidung bedeckt werden.
- Der Auftragungsort sollte abgeduscht werden, wenn ein Hautkontakt mit anderen erwartet wird.
- Falls das Estradiol auf eine andere Person (Partner oder Kind) oder ein Haustier übertragen wurde, sollte dort die betroffene Stelle der Haut mit Wasser und Seife abgewaschen werden.

Falls die Vorsichtsmaßnahmen nicht eingehalten werden, kann das Estradiol-haltige Gel versehentlich durch engen Hautkontakt auf andere (z. B. Partner, Kind oder Haustier) übertragen werden. Dadurch können bei den Kontaktpersonen Nebenwirkungen auftreten. Bei Anzeichen und Symptomen (Brustentwicklung oder andere sexuelle Veränderungen) bei einem Kind, das möglicherweise versehentlich Sisare Gel mono ausgesetzt war, sollte ein Arzt aufgesucht werden.

Sonstige Bestandteile
Dieses Arzneimittel enthält 62,5 mg Propylenglycol pro Eindosis-Beutel mit 0,5 g Gel bzw. 125 mg Propylenglycol pro Eindosis-Beutel mit 1,0 g Gel.

Dieses Arzneimittel enthält 292,5 mg Alkohol (Ethanol 96 %) pro Eindosis-Beutel mit 0.5 g Gel bzw. 585 mg Alkohol (Ethanol 96 %) pro Eindosis-Beutel mit 1,0 g Gel. Bei geschädigter Haut kann es ein brennendes Gefühl hervorrufen.

Das Arzneimittel ist brennbar. Von Feuer fernhalten. Während der Anwendung des Gels sollten offene Flammen, brennende Zigaretten oder die Verwendung heißer technischer Geräte (z. B. Haartrockner) vermieden werden, bis das Gel auf der Haut getrocknet ist.

Sisare Gel mono ist kein Kontrazeptivum. Eine ausreichende nicht-hormonelle Empfängnisverhütung sollte angeraten werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

Bei der kombinierten Anwendung mit Sexualhormonen können viele Kombinationen aus HIV-Protease-Inhibitoren und nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, einschließlich Kombinationen mit HCV-Inhibitoren, einen Anstieg oder Abfall der Plasma-Konzentrationen von Estrogen verursachen. Der Gesamteffekt dieser Veränderungen kann in einigen Fällen klinisch relevant sein.

Daher sollten die Fachinformationen entsprechender Begleitmedikationen, einschließlich antiviraler Wirkstoffe gegen HIV/HCV, zur Identifizierung möglicher Wechselwirkungen und diesbezüglicher Empfehlungen herangezogen werden.

Pflanzliche Präparate, die Johanniskraut (Hypericum perforatum) enthalten, können

den Metabolismus der Estrogene induzieren.

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

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

Arzneimittel, die die Wirkung von metabolisierenden Enzymen hemmen, wie z. B. Ketoconazol und Cyclosporin, können die Wirkung von Sisare Gel mono verstärken.

Wirkung einer HRT mit Estrogenen auf andere Arzneimittel
Es wurde gezeigt, dass hormonelle Kontrazeptiva, die Estrogene enthalten, die Plasmakonzentrationen von Lamotrigin bei gleichzeitiger Anwendung aufgrund der Induktion der Lamotrigin-Glucuronidierung signifikant senken. Dies kann die Anfallskontrolle beeinträchtigen. Obwohl die mögliche Wechselwirkung zwischen einer Hormonersatztherapie und Lamotrigin nicht untersucht wurde, ist davon auszugehen, dass eine ähnliche Wechselwirkung besteht, die zu einer Verringerung der Anfallskontrolle bei Frauen führen kann, die beide Arzneimittel gleichzeitig anwenden.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen
Während klinischer Studien mit der HCV-Kombinationsbehandlung Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin, waren ALT-Erhöhungen von mehr als dem 5-fachen des oberen Grenzwertes des Referenzbereichs (Upper Limit of Normal, ULN) signifikant häufiger bei Frauen, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) anwenden. Darüber hinaus wurden auch bei Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir ALT-Erhöhungen bei Frauen beobachtet, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) einnahmen.

Frauen, die andere Estrogene als das Ethinylestradiol, wie z. B. Estradiol, sowie Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin anwendeten, wiesen eine ähnliche ALT-Erhöhungsrate auf wie Frauen, die keine Estrogene anwenden. Aufgrund der begrenzten Anzahl von Frauen, die diese sonstigen Estrogene anwenden, ist jedoch bei der gleichzeitigen Verabreichung der folgenden Kombinationen Vorsicht geboten: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin, Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Eine Behandlung mit Sisare Gel mono ist in der Schwangerschaft nicht indiziert. Wenn es während der Behandlung mit Sisare Gel Mono 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
Sisare Gel mono ist in der Stillzeit nicht indiziert.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Während der ersten Behandlungsmonate können Durchbruchblutungen, Schmierblutungen oder Spannungsgefühle in der Brust verstärkt auftreten. Diese Effekte treten normalerweise temporär auf und verschwinden wieder bei der weiteren Behandlung.

Die Nebenwirkungen wurden unter anderem in 3 klinischen Phase III Studien (mit 611 Risikopatientinnen) ermittelt und in die nachstehende Tabelle aufgenommen, wenn sie im mindestens möglichen Zusammenhang mit der transdermalen Gabe von 50 µg oder 100 µg Estradiol pro Tag stehen.

Die nachstehende Tabelle listet Nebenwirkungen aus klinischen Studien wie aus der Spontanerfassung nach Zulassung auf, Nebenwirkungen werden bei 76 % der Patienten erwartet. Bei > 10 % der Patienten aus klinischen Studien traten Nebenwirkungen an der Applikationsstelle und Brustschmerzen auf.

Andere Nebenwirkungen, die in Zusammenhang mit einer Estrogen/Gestagen Behandlung berichtet wurden:
- estrogenabhängige gutartige Neubildungen sowie bösartige Tumoren wie z. B. Endometriumkarzinom;

Tabelle: Im Zusammenhang mit der transdermalen Anwendung von Estradiol aufgetretene Nebenwirkungen, geordnet nach Systemorganklassen

Systemorganklasse	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Weitere Nebenwirkungen, deren Häufigkeit nicht bekannt ist: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		Gutartige Brusttumore, gutartige Tumore des Endometriums		Gebärmutterfibrose
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen		Exazerbation eines Angioödems (hereditär oder erworben)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme	Appetitzunahme, Hypercholesterinämie[1]		
Psychiatrische Erkrankungen	Depressionen, Nervosität, Lethargie	Ängstlichkeit, Schlaflosigkeit, Apathie, emotionale Labilität, verminderte Konzentrationsfähigkeit, Veränderungen der Libido und der Stimmungslage, Euphorie[1], Agitiertheit[1]		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindel	Migräne, Parästhesien, Tremor[1]		
Augenerkrankungen		Sehstörungen[1], trockene Augen[1]	Kontaktlinsenunverträglichkeit	
Herzerkrankungen		Palpitationen		

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Weitere Nebenwirkungen, deren Häufigkeit nicht bekannt ist: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar
Gefäßerkrankungen	Hitzewallungen	Bluthochdruck[1], oberflächliche Venenentzündung[1], Purpura[1]	venöse Thromboembolie (z. B. Thrombosen der tiefen Bein- bzw. Beckenvenen und pulmonale Embolien)[2]	Zerebrale ischämische Ereignisse
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe[1], Rhinitis[1]		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen, Magenkrämpfe, Blähungen, Abdominalschmerzen	Obstipation, Dyspepsie[1], Diarrhoe[1], rektale Störungen[1]		Völlegefühl, Spannungsgefühl im Bauch
Leber- und Gallenerkrankungen			Veränderungen der Leberfunktion und des Gallenflusses	Cholestatische Gelbsucht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Hautausschlag, Pruritus	Akne, Alopezie, trockene Haut, Nagelbildungsstörungen[1], Hautknötchen[1], Hirsutismus[1], Erythema nodosum, Urtikaria		Kontaktdermatitis, Ekzeme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Gelenkerkrankungen, Muskelkrämpfe		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Vermehrter Harndrang, Inkontinenz[1], Zystitis[1], Urinverfärbungen[1], Hämaturie[1]		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Außerplanmäßige vaginale Blutungen bzw. Schmierblutungen, vaginaler Ausfluss, Erkrankungen der Vulva/Vagina, Menstruationsstörungen, Brustschmerz/-spannung	Brustvergrößerung, erhöhte Empfindlichkeit der Brust, Endometriumhyperplasie, Uterine Erkrankungen[1]	Dysmenorrhoe, Prämenstruelles Syndrom	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort	Hautreizungen, Juckreiz an der Applikationsstelle, Schmerzen, vermehrtes Schwitzen	Fatigue, anormale Labortests[1], Asthenie[1], Fieber[1], Grippeartiger Zustand[1], Unwohlsein[1], Ödeme		

[1)] Sind in Einzelfällen während klinischer Studien aufgetreten. Aufgrund der geringen Studienpopulation (n = 611) kann nicht eindeutig bestimmt werden, ob diese Nebenwirkungen gelegentlich oder selten auftreten.

[2)] Siehe Abschnitte 4.3 und 4.4

- Herzinfarkt und Schlaganfall;
- Erkrankungen der Gallenblase;
- Erkrankungen der Haut und subkutaner Gewebe: Chloasma, Erythema multiforme, vaskuläre Purpura;
- wahrscheinliche Demenz im Alter über 65 (siehe Abschnitt 4.4).

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 in den Tabellen 2 bis 4 auf Seite 6 dargestellt:

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 Meta-Analyse von 52 epidemiologischen Studien geht ein erhöhtes Ovarialkarzinomrisiko für Frauen hervor, die zurzeit HRT anwenden, im Vergleich zu Frauen,

die HRT nie angewendet haben (RR 1.43, 95 % CI 1.31 – 1.56). Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die eine HRT 5 Jahre lang anwenden, tritt ein zusätzlicher Fall pro 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 für 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 – 3-fache erhöht. Das Auftreten eines solches 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 Tabelle 5 dargestellt:

Risiko für eine 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 mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten Risiko für einen ischämischen Schlaganfall verbunden. 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 6 auf Seite 7

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
53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Allgemeinen werden Estrogene selbst in sehr hohen Dosierungen vertragen. Untersuchungen zur akuten Toxizität ergaben keine Hinweise auf ein Risiko auf akute Nebenwirkungen durch versehentliche Einnahme des mehrfachen der täglichen therapeutischen Dosis. Übelkeit, Erbrechen

Tabelle 2: Bislang größte Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger Anwendung bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

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

* Bezogen auf Baseline-Inzidenzraten in England im Jahr 2015 bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)
Hinweis: Da sich die Hintergrundinzidenz von Brustkrebs von EU-Land zu EU-Land unterscheidet, ändert sich auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.

Tabelle 3: Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 10-jähriger Anwendung bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

Alter zu Beginn der HRT (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Nichtanwenderinnen einer HRT über einen Zeitraum von 10 Jahren (50 – 59 Jahre)*	Relatives Risiko	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 10 Jahren
		HRT nur mit Estrogen	
50	26,6	1,3	7,1
		Kombinierte Therapie mit Estrogen und Gestagen	
50	26,6	1,8	20,8

* Bezogen auf die Ausgangs-Inzidenzraten in England im Jahr 2015 bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)
Hinweis: Da die Hintergrundinzidenz von Brustkrebs je nach EU-Land variiert, ändert sich auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.

Tabelle 4: WHI-Studien in den USA – zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger HRT

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz bei 1.000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Relatives Risiko (95 % KI)	Zusätzliche Fälle bei 1.000 HRT-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren (95 % KI)
Estrogen-Monotherapie (CEE)			
50 – 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	– 4 (– 6 – 0)*3
Estrogen & Gestagen (CEE + MPA)#			
50 – 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+ 4 (0 – 9)

*3 WHI-Studie bei Frauen ohne Uterus, die kein erhöhtes Brustkrebsrisiko zeigte.
Bei Beschränkung der Auswertung auf Frauen, die vor der Studie keine HRT angewendet hatten, erschien das Risiko während der ersten 5 Behandlungsjahre nicht erhöht: Nach 5 Jahren war das Risiko höher als bei unbehandelten Frauen.

Tabelle 5: 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 pro 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 5 Jahren
Orale Estrogen-Monotherapie*4			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (– 3 – 10)
Kombinierte orale Estrogen-Gestagen-Therapie			
50 – 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

*4 Studie bei Frauen ohne Uterus

Tabelle 6: Kombinierte WHI-Studien – zusätzliches Risiko für ischämischen Schlaganfall*5 nach 5-jähriger HRT

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placebo-Arm über 5 Jahre	Relatives Risiko (95 % KI)	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)
*5 Es wurde nicht zwischen ischämischen und hämorrhagischem Schlaganfall unterschieden.			

und Entzugsblutungen können bei einigen Frauen auftreten.

Symptome einer Überdosierung sind Spannungsgefühl in der Brust, Unterleibs- oder Beckenschwellung, Angstzustände, Reizbarkeit. Diese Symptome bilden sich zurück, wenn die Behandlung beendet oder die Dosis reduziert wird.

Bei transdermaler Anwendung ist eine Überdosierung unwahrscheinlich. Es gibt kein spezifisches Gegenmittel, und die Behandlung sollte symptomatisch erfolgen. Das Gel sollte abgewaschen werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
ATC Code G03CA03.

Der Wirkstoff, synthetisches 17-beta-Estradiol, ist dem menschlichen endogenen Estradiol chemisch und biologisch äquivalent, gleicht den Verlust endogen synthetisierten Estradiols bei menopausalen Frauen aus und lindert menopausale Symptome.

Da Estrogene das Endometrium-Wachstum fördern, erhöht die ungehinderte Estrogengabe das Risiko von Endometriumhyperplasie und -karzinom. Die Zugabe eines Gestagens reduziert das estrogenbedingte Risiko einer Endometriumhyperplasie bei Frauen ohne Hysterektomie deutlich.

Information aus klinischen Studien
Die pharmakodynamischen Eigenschaften von Sisare Gel mono ähneln denen oraler Estrogene; der Hauptunterschied zur oralen Applikation liegt im pharmakokinetischen Profil.

Die klinische Wirksamkeit von Sisare Gel mono in der Behandlung menopausaler Symptome ist vergleichbar mit der oraler Estrogene.

Linderung von Estrogen-Mangel Symptomen
Die Linderung postmenopausaler Symptome wurde während der ersten Behandlungswochen erreicht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Sisare Gel mono ist ein Estradiol-Gel auf Alkoholbasis. Nach dem Auftragen auf die Haut verflüchtigt sich der Alkohol schnell, und das Estradiol wird von der Haut in die Blutbahn resorbiert. Bei Applikation von Sisare Gel mono auf Flächen von 200 bis 400 cm² (entspricht ein bis zwei Handflächen) ist die Menge des resorbierten Estradiols konstant. Wird Sisare Gel mono auf größeren Flächen angewendet, sinkt die resorbierte Menge signifikant. Ein Teil des resorbierten Estradiols wird im subkutanen Gewebe eingelagert und allmählich in den Kreislauf abgegeben. Durch die transdermale Applikation wird der hepatische First-Pass-Metabolismus umgangen. Daher sind die Schwankungen des Plasma-Estrogenspiegels unter Sisare Gel mono weniger ausgeprägt als unter oralen Estrogenen.

Nach der transdermalen Applikation von 0,5 bzw. 1,0 bzw. 1,5 mg Estradiol (0,5 bzw. 1,0 bzw. 1,5 g Sisare Gel mono) werden im Plasma entsprechende Spitzenkonzentrationen C_{max} von ca. 143 bzw. 247 bzw. 582 pmol/l gemessen. Die entsprechenden Durchschnittskonzentrationen $C_{average}$ über das Dosierungsintervall betragen 75 bzw. 124 bzw. 210 pmol/l. Die entsprechenden durchschnittlichen C_{min} betragen 92, 101 bzw.152 pmol/l.

Unter der Behandlung mit Sisare Gel mono liegt das Estradiol-Estron-Verhältnis konstant zwischen 0,4 und 0,7, während es unter oraler Estrogenbehandlung gewöhnlich unter 0,2 abfällt. Die durchschnittliche Estradiol-Exposition im steady state beträgt unter Sisare Gel mono 82 % im Vergleich mit einer äquivalenten oralen Dosis Estradiolvalerat.

Im Übrigen entsprechen Metabolismus und Ausscheidung von transdermal appliziertem Estradiol denen der natürlichen Estrogene.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Estradiol ist ein natürliches weibliches Hormon mit etablierter klinischer Anwendung. Daher wurden keine toxikologischen Studien mit Sisare Gel mono durchgeführt. Die notwendigen Untersuchungen zum irritierenden Effekt des Gels wurden an Kaninchen, zur Hautsensibilisierung an Meerschweinchen durchgeführt. Auf Grund der Ergebnisse aus diesen Studien lässt sich ableiten, dass Sisare Gel mono sehr selten leichte Hautirritationen hervorrufen kann. Die Häufigkeit des Auftretens von Hautirritationen kann durch täglichen Wechsel der Applikationsstelle verringert werden.

Umweltverträglichkeitsprüfung (ERA)
Die Umweltverträglichkeitsprüfung hat ergeben, dass dieses Arzneimittel ein Risiko für Gewässer darstellen kann (siehe Abschnitt 6.6).

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Carbomer 974P, Triethanolamin, Propylenglycol, Ethanol 96 %, Gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet haltbar: 3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eindosis-Beutel
(Laminat bestehend aus Polyester-/Aluminium-/Polyethylen-Schichten)

Sisare Gel mono 0,5 mg:
28 × 0,5 g Gel in Eindosis-Beuteln
91 × 0,5 g Gel in Eindosis-Beuteln

Sisare Gel mono 1 mg:
28 × 1,0 g Gel in Eindosis-Beuteln
91 × 1,0 g Gel in Eindosis-Beuteln

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dieses Arzneimittel stellt ein Risiko für die Umwelt dar.

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

7. Inhaber der Zulassung

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo
Finnland

8. Zulassungsnummern

Sisare Gel mono 0,5 mg: 39909.00.00
Sisare Gel mono 1 mg: 39909.01.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

20. Februar 1997/25. Februar 2003

10. Stand der Information

März 2026

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt