

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Femoston® 1 mg/10 mg, Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede weiße Filmtablette enthält Estradiol Hemihydrat entsprechend 1 mg Estradiol. Jede graue Filmtablette enthält Estradiol Hemihydrat entsprechend 1 mg Estradiol und 10 mg Dydrogesteron.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat

119,1 mg Lactose-Monohydrat (weiße Filmtablette) bzw. 110,2 mg Lactose-Monohydrat (graue Filmtablette).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung "379" auf einer Seite (7 mm). Weiße Filmtabletten (1 mg Estradiol) und graue Filmtabletten (1 mg Estradiol und 10 mg Dydrogesteron).

### 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei Estrogenmangelsymptomen nach der Menopause bei Frauen, deren letzte Monatsblutung mindestens 6 Monate zurückliegt.

Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen (siehe auch Abschnitt 4.4).

### Ältere Frauen

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

### Dosierung

Femoston 1 mg/10 mg ist ein Arzneimittel zur kontinuierlich sequenziellen Hormonsubstitutionstherapie zur oralen Einnahme.

Kontinuierliche Anwendung von Estrogen; sequenzielle Ergänzung von Gestagen für die letzten 14 Tage eines jeden 28-Tage-

Die Therapie beginnt mit der täglichen Einnahme einer weißen Filmtablette während der ersten 14 Tage, gefolgt von der täglichen Einnahme einer grauen Filmtablette während der nächsten 14 Tage, wie auf dem 28-Tage-Blister angegeben.

Femoston 1 mg/10 mg sollte kontinuierlich ohne Unterbrechung zwischen den Blistern eingenommen werden.

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).

Im Allgemeinen sollte eine sequenziell kombinierte Therapie mit Femoston 1 mg/10 mg beginnen. Abhängig von der klinischen

Wirkung kann die Dosierung im weiteren Therapieverlauf angepasst werden.

Frauen, die von einer anderen kontinuierlich sequenziellen oder zyklischen Medikation wechseln, sollten den 28-Tage-Zyklus beenden und danach zu Femoston 1 mg/10 mg wechseln.

Frauen, die von einem kontinuierlich kombinierten Präparat wechseln, können jederzeit mit der Einnahme beginnen.

Für den Fall, dass eine Dosis vergessen wurde, sollte die Filmtablette so bald wie möglich eingenommen werden. Wenn jedoch mehr als 12 Stunden verstrichen sind, wird empfohlen, mit der nächsten Dosis fortzufahren, ohne die vergessene Filmtablette einzunehmen. Die Wahrscheinlichkeit einer Durchbruchblutung oder Schmierblutung kann erhöht sein.

Femoston 1 mg/10 mg kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

### Kinder und Jugendliche

Es gibt keine relevante Indikation für die Anwendung von Femoston 1 mg/10 mg bei Kindern und Jugendlichen bezüglich der Indikationen Hormonsubstitutionstherapie und Osteoporose.

### 4.3 Gegenanzeigen

- bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht
- estrogenabhängiger maligner Tumor bzw. ein entsprechender Verdacht (z. B. Endometriumkarzinom)
- nicht abgeklärte Blutung im Genitalbereich
- unbehandelte Endometriumhyperplasie
- frühere oder bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)
- bekannte thrombophile Erkrankungen (z. B. Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombin- Mangel, siehe Abschnitt 4.4)
- bestehende oder erst kurze Zeit zurückliegende arterielle thromboembolische Erkrankungen (z. B. Angina pectoris, Myokardinfarkt)
- akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die relevanten Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben
- Porphyrie
- Meningeom oder Meningeom in der Anamnese.
- 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 der Behandlung der prämaturen Menopause vor. Da jedoch das absolute Risiko bei jüngeren Frauen niedriger ist, könnte das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei diesen Frauen günstiger sein als bei älteren.

### Medizinische Untersuchung/Kontrolluntersuchungen

Vor Beginn bzw. Wiederaufnahme einer Hormonsubstitutionstherapie ist eine vollständige Eigen- und Familienanamnese der Patientin zu erheben. Die körperliche Untersuchung (einschließlich Unterleib und Brust) sollte sich an diesen Anamnesen sowie den Kontraindikationen und Warnhinweisen orientieren. Während der Behandlung werden regelmäßige Kontrolluntersuchungen empfohlen, die sich in Häufigkeit und Art nach der individuellen Risikosituation der Frau richten. Die Frauen sollten darüber aufgeklärt werden, welche Veränderungen der Brüste sie dem Arzt mitteilen müssen (siehe "Brustkrebs" weiter unten). Die Untersuchungen, einschließlich geeigneter bildgebender Verfahren wie z.B. Mammographie, sind entsprechend der gegenwärtig üblichen Vorsorgepraxis und den klinischen Notwendigkeiten der einzelnen Frau durchzuführen.

# Situationen, die eine Überwachung erfordern

Die Patientinnen sollten engmaschig überwacht werden, wenn eine der folgenden Situationen bzw. Erkrankungen vorliegt oder früher vorlag bzw. sich während einer Schwangerschaft oder einer zurückliegenden Hormonbehandlung verschlechtert hat. Es sollte in Betracht gezogen werden, dass diese Situationen während einer Therapie mit Femoston 1 mg/10 mg erneut auftreten oder sich verschlechtern können, im Besonderen:

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

### Gründe für einen sofortigen Therapieabbruch

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

- Ikterus oder Verschlechterung der Leberfunktion
- Signifikante Erhöhung des Blutdrucks
- Einsetzen migräneartiger Kopfschmerzen
- Schwangerschaft

### Endometriumhyperplasie und -krebs

 Bei Frauen mit intaktem Uterus ist bei einer längerfristigen Estrogen-Monotherapie das Risiko für Endometriumhyperplasie und -karzinom erhöht. In Abhängigkeit von der Behandlungsdauer und der Estrogendosis erhöht sich das Endometriumkarzinomrisiko bei Anwenderinnen einer Estro-



- gen-Monotherapie um den Faktor 2 bis 12 gegenüber Nicht-Anwenderinnen (siehe Abschnitt 4.8). Nach Beendigung der Therapie kann das Risiko für mindestens 10 Jahre erhöht bleiben.
- Die zusätzliche zyklische Gabe eines Gestagens für die Dauer von mindestens
  12 Tagen pro Monat bzw. pro 28-TageZyklus oder die kontinuierlich 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 oder nach Therapieandten, 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 Estrogen erhalten; dieses Risiko ist von der Dauer der HRT abhängig.

Kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie

 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 niedriger ist (siehe Abschnitt 4.8).

### Venöse Thromboembolie

- Eine HRT ist mit einem 1,3-3-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 Thrombophille 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/ m2), 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 die prophylaktischen Maßnahmen zur Verhinderung einer VTE nach einer Operation berücksichtigt werden. Bei längerer Immobilisierung nach einer elektiven Operation wird empfohlen, die HRT 4 bis 6 Wochen vor dem Eingriff auszusetzen. Die Behandlung sollte erst dann wieder aufgenommen werden, wenn die Frau wieder vollständig mobilisiert ist.
- Bei 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 gesunden Frauen kurz nach der Menopause sehr gering. Die Zahl steigt jedoch mit zunehmendem Alter.

### Estrogen-Monotherapie

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

### Ischämischer Schlaganfall

Die kombinierte Behandlung mit Estrogen und Gestagen und die Estrogen-Monotherapie sind mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten ischämischen 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).

### ALT Erhöhungen

In klinischen Studien mit dem Kombinationsregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin gegen das Hepatitis-C-Virus (HCV) trat eine Erhöhung der ALT um mehr als das 5fache der oberen Norm (ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel, wie z.B. KOK, anwandten. Zudem wurden bei Behandlung mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Erhöhungen der ALT bei Anwenderinnen von ethinylestradiolhaltigen Arzneimitteln, wie KOK, beobachtet. Bei Frauen, die Arzneimittel mit anderen Estrogenen als Ethinylestradiol, wie Estradiol, und Ombitasvir/ Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin anwandten, war die Rate erhöhter ALT-Werte ähnlich wie bei ienen. 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.

### Meningeom

In Verbindung mit der Anwendung von Estradiol/ Dydrogesteron wurde über das Auftreten von Meningeomen (einzelne und multiple) berichtet. Die Patientinnen sollten gemäß der klinischen Praxis auf Anzeichen

2 025050-3-101



und Symptome von Meningeomen überwacht werden. Wenn bei einer Patientin ein Meningeom diagnostiziert wird, müssen alle Femoston haltigen Behandlungen abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.3). Nach dem Abbruch der Behandlung wurde ein Schrumpfen des Tumors beobachtet.

### Sonstige Erkrankungszustände

- Estrogene können eine Flüssigkeitsretention bewirken; daher müssen Patientinnen mit kardialen oder renalen Funktionsstörungen sorgfältig beobachtet werden.
- Frauen mit vorbestehender Hypertriglyceridämie müssen während einer Estrogenoder Hormonsubstitutionstherapie engmaschig überwacht werden, weil im Zusammenhang mit einer Estrogentherapie unter derartigen Umständen von seltenen Fällen eines starken Triglyceridanstiegs im Plasma mit der Folge einer Pankreatitis berichtet wurde.
- Exogene Estrogene können Symptome eines hereditären oder erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.
- Estrogene erhöhen die Konzentration des thyroxinbindenden 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, Ceruloplasmin).
- 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 kontinuierlich kombinierten HRT oder einer Estrogen-Monotherapie älter als 65 Jahre waren.
- Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.
- Diese Estrogen-Gestagen Kombinationstherapie wirkt nicht kontrazeptiv.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Die Wirksamkeit von Estrogenen und Gestagenen könnte beeinträchtigt werden:

 Der Metabolismus der Estrogene und Gestagene kann durch die gleichzeitige Anwendung von Substanzen verstärkt werden, die Arzneimittel-metabolisierende Enzyme, vor allem die Cytochrom P450Enzyme, induzieren; zu diesen Substanzen gehören u. a. Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) und Antiinfektiva (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz).

- Ritonavir und Nelfinavir haben, wenn sie zeitgleich mit Steroidhormonen angewandt werden, enzymstimulierende Eigenschaften, obwohl sie eigentlich als starke Enzymhemmer bekannt sind.
- Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (Hypericum perforatum) enthalten, können den Metabolismus der Estrogene und Gestagene induzieren.
- Klinisch kann ein erhöhter Estrogen- und Gestagenmetabolismus zu einer verminderten Wirkung dieser Hormone und zu Veränderungen des uterinen Blutungsmusters führen.

# Wirkung von estrogenhaltigen HRT 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 Hormonersatztherapie und Lamotrigin nicht untersucht wurde, wird erwartet, dass eine ähnliche Wechselwirkung besteht, die zu einer Verringerung der Anfallskontrolle bei Frauen führen kann, die beide Arzneimittel gleichzeitig einnehmen.

# Pharmakodynamische Wechselwirkungen

In klinischen Studien mit dem Kombinationsregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin gegen HCV trat eine Erhöhung der ALT um mehr als das 5fache der oberen Norm (ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel, wie z.B. KOK, anwandten. Darüber hinaus wurden auch bei Patientinnen, die mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir behandelt wurden, ALT-Erhöhungen bei Frauen beobachtet, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie KOK einnahmen.

Bei Frauen, die Arzneimittel mit anderen Estrogenen als Ethinylestradiol, wie etwa Estradiol, und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin anwandten, war die Rate erhöhter ALT-Werte ähnlich wie bei jenen, die keinerlei Estrogene erhielten; aufgrund der begrenzten Anzahl an Frauen, die diese anderen Estrogene anwandten, ist dennoch Vorsicht bei der gleichzeitigen Gabe mit den folgenden Kombinationsregimen geboten: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin und mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (siehe Abschnitt 4.4).

# 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Femoston 1 mg/10 mg ist während der Schwangerschaft nicht indiziert. Sollte unter der Behandlung mit Femoston 1 mg/10 mg

eine Schwangerschaft eintreten, so ist die Therapie sofort abzubrechen.

Für die Anwendung von Estradiol/Dydrogesteron liegen keine ausreichenden klinischen Daten über eine Exposition während der Schwangerschaft vor. Die Ergebnisse der meisten zurzeit vorliegenden epidemiologischen Studien, die hinsichtlich einer unbeabsichtigten Exposition des Fetus mit Kombinationen von Estrogenen und Gestagenen relevant sind, zeigen keine teratogenen oder fetotoxischen Wirkungen.

### Stillzeit

Femoston 1 mg/10 mg ist während der Stillzeit nicht indiziert.

### Fertilität

Femoston 1 mg/10 mg ist während der Fertilität nicht indiziert.

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

Femoston 1 mg/10 mg hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### 4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten von Patienten, die in klinischen Prüfungen mit Estradiol/Dydrogesteron behandelt wurden, berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Brustschmerzen/Empfindlichkeit der Brüste und Rückenschmerzen.

Die nachfolgend genannten unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden in den jeweils aufgeführten Häufigkeiten in den klinischen Studien beobachtet (n = 4929).

\* Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die durch das spontane Meldesystem berichtet wurden, aber nicht in den klinischen Prüfungen beobachtet wurden, sind mit der Häufigkeit "selten" angegeben:

Siehe Tabelle 1 auf Seite 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 das erhöhte Risiko geringer als bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten.
- Die Höhe des Risikos ist abhängig von der Anwendungsdauer (siehe Abschnitt 4.4).
- Es werden Abschätzungen des absoluten Risikos basierend auf den Ergebnissen der größten randomisierten, placebokontrollierten Studie (WHI-Studie) und der bislang größten Metaanalyse von prospektiven, epidemiologischen Studien dargestellt.

Siehe Tabellen 2, 3 und 4 auf Seite 5

### Endometriumkarzinomrisiko

Postmenopausale Frauen mit intaktem Uterus

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



### Tabelle 1

Herzerkrankungen Herzerkrankungen Gefäßerkrankungen Gefäßerkrankungen  Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Leber- und Gallenerkrankungen  Erkrankungen der Gallenbaren  Leber- und Gallenerkrankungen  Erkrankungen der Gallenbaren  Leber- und Gallenerkrankungen  Leber- und Gallenerkrankungen  Leber- und Gallenerkrankungen  Angloödem, vaskuläre  Purpura, Erythema nodes und verlagen  (z. B. Hautausschlag, Urlikaria, Juckreiz)  Leber- und Gallenerkrankungen  Angloödem, vaskuläre  Purpura, Erythema nodes und verlagen  (z. B. Hautausschlag, Urlikaria, Juckreiz)  Leber- und Gallenerkrankungen  Angloödem, vaskuläre  Purpura, Erythema nodes und verlagen  (z. B. Hautausschlag, Urlikaria, Juckreiz)  Leber- und Gallenerkrankungen  Angloödem, vaskuläre  Purpura, Erythema nodes und sehen können.*  Beinkrämpfe*  Beinkrämpfe*  Beinkrämpfe*  Erkrankungen der Gallen-  Beinkrämpfe*  Beinkrämpfe*  Beinkrämpfe*  Beinkrämpfe*  Beinkrämpfe*  Angloödem, vaskuläre  Purpura, Erythema nodes und sehen können.*  Retrankungen der Gallen-  Beinkrämpfe*  Beinkrämpfe*  Beinkrämpfe*  Beinkrämpfe*  Beinkrämpfe*  Beinkrämpfe*  Angloödem, vaskuläre  Beinkrämpfe*  Beinkrämpfe*  Beinkrämpfe*  Angloödem, vaskuläre  Beinkrämpfe*  Beinkrämpfe*  Beinkrämpfe*  Angloödem, vaskuläre  Beinkrämpfe*  Beinkrämpfe*	Systemorganklassen nach MedDRA	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100, < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100	Selten ≥ 1/10.000, < 1/1.000
hicht-spezifizierte Neu- bildungen (absenbl-tysten)  Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems  Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems  Erkrankungen des Erkrankungen  Psychiatrische Erkrankungen  Psychiatrische Erkrankungen  Ropfschmerzen  Migräne, Nevensystems  Augenerkrankungen  Augenerkrankungen  Gefäßerkrankungen  Gefäßerkrankungen  Erkrankungen  Gefäßerkrankungen  Erkrankungen  Berkrankungen  Gefäßerkrankungen  Gefäßerkrankungen  Erkrankungen  Berkrankungen  Gefäßerkrankungen  Berkrankungen  Gefäßerkrankungen  Berkrankungen  B			vaginale Candidiasis		
Erkrankungen des   Commission	nicht-spezifizierte Neu- bildungen (einschl. Zysten			, c	
Immuneystemes         Immuneystemes         Depression, Nervosität         Beeinflussung der Libido           Erkrankungen des Nervensystems         Kopfschmerzen         Migräne, Schwindel         Meningsom*           Augenerkrankungen         Stelstellung der kornealt Kurvatur*, Kontaktlinsen unverträglichkeit*           Herzerkrankungen         Immuneystemes         Herzerkrankungen           Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts         abdominale Schmerzen (einschileßlich Bilähungen)         Dyspepsie           Erkrankungen der Gastrointestinaltrakts         abdominale Schmerzen (einschileßlich Bilähungen)         Störung der Leberlunk- tion, manchmal verbunden mit Gelbaucht, kätherie oder Unwohlsein und abdominalen Schmerzen, Erkrankung der Gallen- verlungen, Merzen der des Unterhautgewebes         Angjoödem, vaskuläre Purpura, Erythema noder Missama, die nach Ende der Arzneimittel- vinnahme forbestehe können.*           Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen         Bülkungsveränderungen (einschileßlich postmeno- pungen, Mertorrhagie, Menorrhoe, unregel- mäßig Biltungen, Dysmenorrhoe) Unterleib- schenzera, Veränderungen (erzerwikalen Sekretion         Vergrößerung der Brüste, prämenstruelles Syndrom pauseles Schmierblu- tungen, Mertorrhagie, Menorrhoe, unregel- mäßig Biltungen, Dysmenorrhoe) Unterleib- schenzera, Veränderungen (erzerwikalen Sekretion           Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Vorabreichungsort         Körperfiche Schwache, (kraftlosgleitt, Müdigkeit, Unwohlsein), pariphere         Vergrößerung der Brüste, prämenstruelles Syndrom pausel schmierblu- ungen, Mertorrhagie, Menorrhoe, unregel- mäßig Bilt					Hämolytische Anämie*
Erkrankungen des Nevensystems Augenerkrankungen Schwindel Schwindel Schwindel Stellstellung der kornealt Kunzerkrankungen Stellstellung der kornealt Kunzerkrankungen Stellstellung der kornealt Kunzerkrankungen Herzerkrankungen Perkrankungen Ubelkeit, Erbrechen, abdominale Schmerzen (einschließlich Bilähungen) Schwindel Pyspepsie Schwierden, varlkose Pyspepsie Uberer und Gallenerkrankungen Perkrankungen Pe				Überempfindlichkeit	
Nervensystems         Imagenerity (Companies)         Schwindel         Imagenerity (Companies)         Stellstellung der korneal (Kurvatur', Kontaktlinsen unverträglichkeit*)           Herzerkrankungen         Imagenerity (Companies)         Imagenerity (Compan	Psychiatrische Erkrankungen		Depression, Nervosität	Beeinflussung der Libido	
Herzerkrankungen Herzerkrankungen Gefäßerkrankungen Gefäßerkrankungen Gefäßerkrankungen  Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts  Bedominale Schmerzen Gastrointestinaltrakts  Bedominale Schmerzen (einschileßlich Blähungen)  Erkrankungen  Betrankungen  Angloödem, vaskuläre Ferkrankungen  Betrankungen  Angloödem, vaskuläre Ferkrankungen  Angloödem, vaskuläre Furpura, Erythema noder Melasma, die nach Ende der Arzneimittel- einnahme fortbestehen  Rickenschmerzen Bindegewebs- und Knochenerkrankungen  Beinkrämpfe*  Schmerzen / Empfindlich- Geschiechtsorgane und der Brustdrüse  Allergische Hautreaktionen (z. B. Hautausschlag, Urlikaria, Juckreiz)  Vergrößerung der Gallen- binsame fortbestehen  Rickenschmerzen Beinkrämpfe*  Angloödem, vaskuläre Purpura, Erythema noder Melasma, die nach Ende der Arzneimittel- einnahme fortbestehen  Rickenschmerzen Beinkrämpfe*  Beinkrämpfe*  Beinkrämpfe*  Beinkrämpfe*  Beinkrämpfe*  Beinkrämpfe*  Beinkrämpfe*  Angloben versen- Erkrankungen und geringen versen- pausale Schmierzen, veränderungen (einschileßlich postmeno- pausale Schmierzen, veränderungen (einschileßlich postme		Kopfschmerzen			Meningeom*
Gefäßerkrankungen  Gefäßerkrankungen  Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts  Babdominale Schmerzen (einschließlich Blähungen)  Leber- und Gallenerkrankungen  Leber- und Gallenerkrankungen  Leber- und Gallenerkrankungen  Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes  Erkrankungen der Haut und geschmerzen (z. B. Hautausschlag, Urtikaria, Juckreiz)  Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen  Erkrankungen der Brüste  Erkrankungen der Brüste  Bilutungsveränderungen (einschließlich postmeno-  Bustdrüse  Erkrankungen der Gallenbischmerzen)  Erkrankungen der Gallenbischmerzen  Bindegewebs- und Knochenerkrankungen  Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brüste  Brustdrüse  Bilutungsveränderungen (einschließlich postmeno-  Brustdrüse  Allegmeine Erkrankungen  Köpperliche Schwäche (Kraftlosigkeit, Müdigkeit, Unwohlsein), periphere odeme	Augenerkrankungen				Steilstellung der kornealen Kurvatur*, Kontaktlinsen- unverträglichkeit*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts abdominale Schmerzen Übelkeit, Erbrechen, abdominale Schmerzen (einschließlich Blähungen)  Leber- und Gallen- erkrankungen  Erkrankungen  Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes  Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen  Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brüste  Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brüste  Allgemeine Erkrankungen  Allgemeine Erkrankungen  Allgemeine Erkrankungen  Allgemeine Erkrankungen  Urtikaria, Juckreiz)  Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Keit der Brüste  Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brüste  (Einschließlich postmeno-  pausale Schmierblu-  tungen, Metrorrhagie, Migo-  Amenorrhoe, unregel-  mäßige Blutungen, Dysmenorhoe) Unterleib-  schmerzen, Veränderung  der zervikalen Sekretion  Körperliche Schwäche  (Krättlosigkeit, Müdigkeit, Unwohlsein), periphere  Ödeme	Herzerkrankungen				Herzinfarkt
Gastrointestinaltrakts       abdominale Schmerzen (einschließlich Blähungen)         Leber- und Gallenerkrankungen       Störung der Leberfunktion, manchmal verbunden mit Gelbsucht, Asthenie oder Unwohlsein und abdominalen Schmerzen, Erkrankung der Gallenbiase         Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes       Allergische Hautreaktionen (z. B. Hautausschlag, Urtikaria, Juckreiz)       Angjoödem, vaskuläre Purpura, Erythema nodosum*, Chloasma oder Melasma, die nach Ende der Arzneimitteleinnahme fortbestehen können.*         Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen       Rückenschmerzen       Beinkrämpfe*         Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brüste Pustdrüse       Schmerzen / Empfindlichkeit deinschließlich postmenopausale Schmierblutungen, Metrorrhagie, Oligo-/Amenorrhoe, unregelmäße Blutungen, Dysmenorrhoe) Unterleibschmerzen, veränderung der zervikalen Sakretion       Vergrößerung der Brüste, prämenstruelles Syndrom pustenten gelemäße Blutungen, Dysmenorrhoe) Unterleibschmerzen, veränderung der zervikalen Sakretion         Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort       Körperliche Schwäche (Kraftfosigkeit, Müdigkeit, Unwohlsein), periphere Ödeme	Gefäßerkrankungen			Hypertension, periphere vaskuläre Beschwerden,	Schlaganfall*
erkrankungen  Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes  Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes  Rückenschmerzen Erkrankungen der Rückenschmerzen Erkrankungen  Rückenschmerzen Erkrankungen  Rückenschmerzen Erkrankungen  Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brüste Brustdrüse  Brustdrüse  Rückenschmerzen Erkrankungen  E		abdominale Schmerzen	abdominale Schmerzen	Dyspepsie	
des Unterhautgewebes  (z. B. Hautausschlag, Urtikaria, Juckreiz)  Rückenschmerzen Bindegewebs- und Knochenerkrankungen  Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse  Rustdrüse  Allgemeine Erkrankungen  Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort  Verabreichungsort  (z. B. Hautausschlag, Urtikaria, Juckreiz)  Rustdrüse  Rückenschmerzen  Bindegewebs- und Knochenerkrankungen  Erkünkungen der Geschlechtsorgane und der Brüste  Blutungsveränderungen (einschließlich postmenopausale Schmierblutungen, Metrorrhagie, Menorrhagie, Oligo-/Amenorrhoe, unregelmäßige Blutungen, Dysmenorrhoe) Unterleibschmerzen, Veränderung der zervikalen Sekretion  Körperliche Schwäche (Kraftlosigkeit, Müdigkeit, Unwohlsein), periphere Ödeme				tion, manchmal verbunden mit Gelbsucht, Asthenie oder Unwohlsein und abdominalen Schmerzen, Erkrankung der Gallen-	
Bindegewebs- und Knochenerkrankungen  Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brüste  Blutungsveränderungen (einschließlich postmenopausale Schmierblutungen, Metrorrhagie, Menorrhagie, Oligo-/Amenorrhoe, unregelmäßige Blutungen, Dysmenorrhoe) Unterleibschmerzen, Veränderung der zervikalen Sekretion  Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort  Blutungsveränderungen (einschließlich postmenopausale Schmierblutungen, Metrorrhagie, Menorrhagie, Oligo-/Amenorrhoe, unregelmäßige Blutungen, Dysmenorrhoe) Unterleibschmerzen, Veränderung der zervikalen Sekretion  Körperliche Schwäche (Kraftlosigkeit, Müdigkeit, Unwohlsein), periphere Ödeme			(z. B. Hautausschlag,		Purpura, Erythema nodosum*, Chloasma oder Melasma, die nach Ende der Arzneimittel- einnahme fortbestehen
Geschlechtsorgane und der Brüste (einschließlich postmenopausale Schmierblutungen, Metrorrhagie, Menorrhagie, Oligo-/Amenorrhoe, unregelmäßige Blutungen, Dysmenorrhoe) Unterleibschmerzen, Veränderung der zervikalen Sekretion  Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort  keit der Brüste (einschließlich postmenopausale Schmierblutungen, Digo-/Amenorrhagie, Oligo-/Amenorrhoe, unregelmäßige Blutungen, Dysmenorrhoe) Unterleibschmerzen, Veränderung der zervikalen Sekretion  Körperliche Schwäche (Kraftlosigkeit, Müdigkeit, Unwohlsein), periphere Ödeme	Bindegewebs- und	Rückenschmerzen			Beinkrämpfe*
und Beschwerden am (Kraftlosigkeit, Müdigkeit, Verabreichungsort Unwohlsein), periphere Ödeme	Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der		(einschließlich postmeno- pausale Schmierblu- tungen, Metrorrhagie, Menorrhagie, Oligo-/ Amenorrhoe, unregel- mäßige Blutungen, Dysmenorrhoe) Unterleib- schmerzen, Veränderung		
	und Beschwerden am		(Kraftlosigkeit, Müdigkeit, Unwohlsein), periphere		
Untersuchungen I Gewichtszunahme I Gewichtsabnahme I	Untersuchungen		Gewichtszunahme	Gewichtsabnahme	

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 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 kontinuier-

lich) 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).

025050-3-101



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 Nicht- anwenderinnen einer HRT über einen Zeitraum von 5 Jahren (50–54 Jahre)*	Relatives Risiko	<b>Zusätzliche Fälle</b> pro 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 5 Jahren
		Estrogen-Monoth	nerapie
50	13,3	1,2	2,7
		Estrogen-Gestag	en-Kombinationstherapie
50	13,3	1,6	8,0

<sup>\*</sup> 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 Nicht- anwenderinnen einer HRT über einen Zeitraum von 10 Jahren (50–59 Jahre)*	Relatives Risiko	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 10 Jahren
		Estrogen-Monoth	nerapie
50	26,6	1,3	7,1
		Estrogen-Gestag	en-Kombinationstherapie
50	26,6	1,8	20,8

<sup>\*</sup> 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)b
Estrogen & Gestagen (CEE + MPA) <sup>‡</sup>			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> WHI-Monostudie bei Frauen ohne Uterus, die kein erhöhtes Brustkrebsrisiko zeigte.

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 % 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 2000 Anwenderinnen auf. Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die keine HRT anwenden, werden über einen 5-Jahres-Zeitraum etwa 2 Fälle von Ovarialkarzinom pro 2000 Frauen diagnostiziert.

### Venöse Thromboembolien

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

Siehe Tabelle 5 auf Seite 6

### 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).

Siehe Tabelle 6 auf Seite 6

Weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die in Zusammenhang mit einer kombinierten Behandlung aus Estrogen und Gestagen berichtet wurden:

Gutartige, bösartige und nicht-spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

- Estrogenabhängige gutartige sowie bösartige Neoplasien, z.B. Endometriumkarzinom, Ovarialkarzinom
- Vergrößerung von gestagenabhängigen Neoplasien (z. B. Meningeom)

Erkrankungen des Immunsystems

• Systemischer Lupus erythematodes

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Hypertriglyceridämie

Erkrankungen des Nervensystems

- Wahrscheinliche Demenz
- Chorea
- Verschlechterung einer Epilepsie

Gefäßerkrankungen

• Arterielle Thromboembolien

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Pankreatitis (bei Frauen mit vorbestehender Hypertriglyceridämie)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Erythema multiforme

Erkrankungen der Niere und Harnwege

Harninkontinenz

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

 Fibrozystische Brustveränderungen, Veränderung der Portioerosion

Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen

• Verschlechterung einer Porphyrie

Untersuchungen

Anstieg der Gesamt-Schilddrüsenhormone

# Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko- Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte Abt. Pharmakovigilanz Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 D-53175 Bonn Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

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)	<b>Zusätzliche Fälle</b> pro 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 5 Jahren	
Orale Estrogen-Monotherapie <sup>c</sup>				
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)	

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> Studie bei Frauen ohne Uterus

Tabelle 6: Zusammengefasste Zahlen aus beiden WHI-Studienarmen – zusätzliches Risiko für Schlaganfalld nach 5-jähriger HRT

Altersgruppe (Jahre)	<b>Inzidenz</b> pro 1.000 Frauen im Placeboarm über 5 Jahre		<b>Zusätzliche Fälle</b> pro 1.000 HRT-Anwenderinnen über 5 Jahre
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

d Es wurde nicht zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall unterschieden.

### 4.9 Überdosierung

Estradiol und Dydrogesteron sind Substanzen mit niedriger Toxizität. Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Brustempfindlichkeit, Schwindel, Bauchschmerzen, Benommenheit/Müdigkeit und Abbruchblutungen können im Falle einer Überdosierung auftreten. Es ist unwahrscheinlich, dass eine spezifische oder symptomatische Behandlung erforderlich wird.

### Kinder und Jugendliche

Dies gilt auch für die Überdosierung bei Kindern.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGEN-SCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Geschlechtshormone und Modulatoren des Genitalsystems, Gestagene und Estrogene in Kombination, Gestagene und Estrogene, Sequenzialpräparate, ATC-Code: G03FB08.

### Estradio

Der Wirkstoff, synthetisches  $17\beta$ -Estradiol ist chemisch und biologisch mit dem körpereigenen humanen Estradiol identisch, substituiert den Verlust der Estrogenproduktion bei menopausalen Frauen und mindert die damit verbundenen Beschwerden.

Estrogene beugen dem Verlust an Knochenmasse nach der Menopause oder nach Ovarektomie vor.

### Dydrogesteron

Dydrogesteron ist ein oral wirksames Gestagen, welches eine vergleichbare Aktivität wie parenteral verabreichtes Progesteron aufweist.

Da Estrogene das Endometriumwachstum 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.

### 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.

Regelmäßige Entzugsblutungen mit einer durchschnittlichen Dauer von 5 Tagen traten bei 76 % der Frauen auf. Die Entzugsblutung begann im Mittel am 28. Tag des Zyklus (am Tag der Einnahme der letzten Filmtablette der Gestagenphase). Durchbruch- und/oder Schmierblutungen gab es bei 23 % der Frauen in den ersten 3 Monaten der Therapie und bei 15 % der Frauen im 10. – 12. Monat der Behandlung.

Amenorrhoe (keine Blutung oder Schmierblutung) trat bei 21 % der Zyklen im ersten Behandlungsjahr auf.

### • Osteoporoseprävention:

Estrogenmangel in der Menopause geht mit einem erhöhten Knochenumsatz und einem Verlust an Knochenmasse einher.

Die Wirkung von Estrogenen auf die Knochendichte ist dosisabhängig. Der Schutz ist offenbar so lange wirksam wie die Behandlung fortgesetzt wird. Nach Beendigung der HRT ist der Verlust an Knochenmasse dem unbehandelter Frauen vergleichbar.

Aus der WHI-Studie und Metaanalysen weiterer Studien geht hervor, dass die aktuelle Anwendung einer HRT, allein oder in Kombination mit einem Gestagen, bei überwiegend gesunden Frauen das Risiko von Hüft-, Wirbelkörper- und sonstigen osteoporotischen Frakturen reduziert. Eine HRT könnte auch Frakturen bei Frauen mit gerin-

ger Knochendichte und/oder nachgewiesener Osteoporose vorbeugen, hierfür liegen jedoch nur begrenzte Erkenntnisse vor.

Nach 2 Behandlungsjahren mit Femoston 1 mg/10 mg betrug der Anstieg der Knochendichte (bone mineral density/BMD) im Lendenbereich der Wirbelsäule 5,2 %  $\pm$  3,8 % (Mittel  $\pm$  SD). Der Anteil der Frauen, bei dem die BMD im Lendenbereich im Verlaufe der Behandlung erhalten oder erhöht werden konnte, betrug 93 %.

Femoston 1 mg/10 mg wirkte sich auch auf die BMD der Hüfte aus.

Der Anstieg nach 2 Jahren betrug 2,7 %  $\pm$  4,2 % (Mittel  $\pm$  SD) am Oberschenkelhals, 3,5 %  $\pm$  5 % (Mittel  $\pm$  SD) am Trochanter und 2,7 %  $\pm$  6,7 % (Mittel  $\pm$  SD) am Ward'schen Dreieck. Der Anteil der Frauen, bei dem die BMD im Hüftbereich im Verlaufe der Behandlung erhalten oder erhöht werden konnte, betrug 67–78 %.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

# Estradiol

### Resorption

Die Estradiolresorption ist abhängig von der Partikelgröße: Mikronisiertes Estradiol wird leicht aus dem Gastrointestinaltrakt aufgenommen.

Die folgende Tabelle zeigt die mittleren Steady State Plasmakonzentrationen für Estradiol (E2), Estron (E1) und Estronsulfat (E1S) nach Einzelgabe von mikronisiertem Estradiol. Die Angabe erfolgt als Mittelwert (SD):

Siehe Tabelle 7

### Verteilung

Estrogene können entweder gebunden oder ungebunden im Plasma vorliegen. Ca. 98–99 % der Estradiolkonzentration wird an Plasmaproteine gebunden, davon ca. 30–52 % an Albumin und 46–69 % an geschlechtshormonbindendes Globulin (sex hormone binding globulin SHBG).

### Biotransformation

Nach oraler Einnahme wird Estradiol weitgehend metabolisiert. Die unkonjugierten und konjugierten Hauptmetabolite sind Estron und Estronsulfat. Diese Metabolite können direkt oder indirekt nach Rückumwandlung in Estradiol zur Estrogenwirkung beitragen. Estronsulfat kann den enterohepatischen Kreislauf durchlaufen.

### Elimination

Die dominierenden Verbindungen im Urin sind Glucuronide von Estron und Estradiol. Die Eliminationshalbwertszeit liegt zwischen 10–16 Stunden. Estrogene gehen in die Muttermilch über.

Tabelle 7

Estradiol 1 mg				
Parameter	E2	E1	Parameter	E1S
C <sub>max</sub> (pg/ml)	71 (36)	310 (99)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	9,3 (3,9)
C <sub>min</sub> (pg/ml)	18,6 (9,4)	114 (50)	C <sub>min</sub> (ng/ml)	2,099 (1,340)
C <sub>av</sub> (pg/ml)	30,1 (11,0)	194 (72)	C <sub>av</sub> (ng/ml)	4,695 (2,350)
AUC <sub>0-24</sub> (pg·h/ml)	725 (270)	4767 (1857)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/ml)	112,7 (55,1)

6 025050-3-101



### Dosis-Zeit-Korrelation

Nach täglicher Einnahme von Femoston erreichten die Estradiolkonzentrationen nach etwa 5 Tagen einen Steady-State.

Grundsätzlich scheinen Steady-State Konzentrationen innerhalb von 8 bis 11 Einnahmetagen erreicht zu werden.

### Dydrogesteron

### Resorption

Nach oraler Gabe wird Dydrogesteron schnell resorbiert ( $t_{max}$  zwischen 0,5 und 2,5 h). Die absolute Bioverfügbarkeit von Dydrogesteron (20 mg oral versus 7,8 mg intravenös) liegt bei 28 %.

Die folgende Tabelle zeigt die mittleren Steady-State Plasmakonzentrationen für Dydrogesteron (D) und Dihydrodydrogesteron (DHD). Die Angabe erfolgt als Mittelwert (SD):

Siehe Tabelle 8

#### Verteilung

Nach intravenöser Gabe von Dydrogesteron liegt das Steady-State Verteilungsvolumen bei etwa 1400 l. Dydrogesteron und DHD sind zu mehr als 90 % an Plasmaproteine gebunden.

### Metabolismus

Nach oraler Gabe wird Dydrogesteron schnell zu DHD metabolisiert. Die Konzentration des Hauptmetaboliten 20α-Dihydrodydrogesteron (DHD) erreicht etwa 1,5 h nach Einnahme ihr Maximum. Der Plasmaspiegel von DHD ist wesentlich höher als der der Ausgangssubstanz. Das Verhältnis von DHD zu Dydrogesteron für AUC (Fläche unter der Konzentration-Zeit- Kurve) beträgt ungefähr 40 und für C<sub>max</sub> (maximale Plasmakonzentration) 25. Die mittleren Eliminations-Halbwertszeiten von Dydrogesteron und DHD variieren zwischen 5 und 7 bzw. zwischen 14 und 17 Stunden. Ein gemeinsames Merkmal aller Metaboliten ist die Beibehaltung der 4,6-dien-3-one-Konfiguration der Ausgangsverbindung und das Fehlen der  $17\alpha$ -Hydroxylierung. Dies erklärt das Nichtvorhandensein estrogener und androgener Aktivität von Dydrogesteron.

### Biotransformation

Nach oraler Gabe von markiertem Dydrogesteron werden durchschnittlich 63 % mit dem Urin ausgeschieden. Die Gesamt-Plasmaclearance liegt bei 6,4 l/min. Nach 72 Stunden ist die Ausscheidung abgeschlossen. DHD liegt im Urin hauptsächlich als Glucuronsäurekonjugat vor.

### Dosis-Zeit-Korrelation

Die Pharmakokinetik von Ein- und Mehrfachgaben ist im oralen Dosierungsbereich von 2,5–10 mg linear. Ein Vergleich der Kinetiken untereinander zeigt, dass sich die Pharmakokinetik von Dydrogesteron und DHD bei wiederholter Gabe nicht ändert. Ein Steady-State ist nach 3 Tagen der Behandlung eingetreten.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es liegen keine präklinischen Daten zur Sicherheit vor, die für den Verschreibenden bei der Zielpopulation von Relevanz sind, da die Informationen bereits in den anderen Ab-

### Tabelle 8

Dydrogesteron 10 mg				
Parameter	D	DHD		
C <sub>max</sub> (ng/ml)	2,54 (1,80)	62,50 (33,10)		
C <sub>min</sub> (ng/ml)	0,13 (0,07)	3,70 (1,67)		
C <sub>av</sub> (ng/ml)	0,42 (0,25)	13,04 (4,77)		
AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/ml)	9,14 (6,43)	311,17 (114,35)		

#### Tabelle 9

Formulierung	Tablettenfarbe	Zusammensetzung
1 mg Estradiol	weiß	Titandioxid (E 171) Hypromellose Macrogol
1 mg Estradiol und 10 mg Dydrogesteron	grau	Titandioxid (E 171) Eisen(II,III)-oxid (schwarz) (E 172) Poly(vinylalkohol) Macrogol Talkum

schnitten in der Fachinformation enthalten sind.

Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental Risk Assessment [ERA])

Dieses Arzneimittel kann ein Risiko für die aquatische Umwelt darstellen.

Nicht mehr benötigte Arzneimittel dürfen nicht über das Abwasser oder den Hausmüll entsorgt werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen oder in die Apotheke zurückzubringen.

### 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

### Tablettenkern

Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Maisstärke, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.).

Filmüberzug

Siehe Tabelle 9

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kalenderpackung mit 28 Filmtabletten 84 (3  $\times$  28) Filmtabletten

Unverkäufliches Muster mit 28 Filmtabletten

in PVC-Aluminium-Blister in einer bedruckten Faltschachtel.

Jeder Blister enthält 14 weiße Filmtabletten und 14 graue Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dieses Arzneimittel kann ein Risiko für die aquatische Umwelt darstellen.

Nicht mehr benötigte Arzneimittel dürfen nicht über das Abwasser oder den Hausmüll entsorrt werden

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen oder in die Apotheke zurückzubringen.

### 7. INHABER DER ZULASSUNG

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

### 8. ZULASSUNGSNUMMER

46050.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. August 1999 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. August 2009

### 10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2025

### 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55 60329 Frankfurt

