



# BfArM

Bundesinstitut für Arzneimittel  
und Medizinprodukte

BfArM • Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 • D-53175 Bonn

Pharmazeutische Unternehmer  
Ih. Verteiler

Postanschrift:  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn  
Telefon: (01888) - 307 - 0  
(0228) 207 - 30  
Telefax: (01888) - 307 - 5207  
(0228) 207 - 5207  
e-mail: poststelle@bfarm.de

Nachrichtlich:  
Stufenplanbeteiligte

Ihre Zeichen und Nachricht vom

Gesch.-Z.: Bitte bei Antwort angeben

Telefon: (01888) 307 -

Bonn

7175-3822-A 9543-48736/04

3591

6.5.2004

## **Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II**

hier: Estrogen- und Estrogen-Gestagen-haltige Arzneimittel zur Hormonsubstitution  
Arzneimittel: s. Anlage 4

- Bezug:
- Stufenplanschreiben Stufe II des BfArM vom 10.02.2003, Gesch.-Z.: 7175-A 9543-14602/03
  - Stellungnahme der Verbände (VFA, BPI, BAH) der betroffenen Hersteller vom 26.03.2003, Gesch.-Z.: MS
  - Bescheid des BfArM vom 13.08.2003, Gesch.-Z.: 7175-A 9543-89892/03
  - Änderungsbescheid des BfArM vom 09.09.2003, Gesch.-Z.: 7175-A 9543-100566/03
  - Bescheid des BfArM vom 08.12.2003, Gesch.-Z.: 7175-A 9543-136186/03
  - Aufhebungsbescheid des BfArM vom 29.01.2004, Gesch.-Z.: 7175-A 9543-8844/04

Sehr geehrte Damen und Herren,

hiermit ergeht in vorbezeichneter Angelegenheit folgender

### **Bescheid**

Die Zulassungen für die o. g. Arzneimittel werden wie folgt geändert: In die Fach- und Gebrauchsinformationen sind nach den unten stehenden Vorgaben Texte als Ergänzung bzw. geänderte Formulierung aufzunehmen sowie bestimmte mit o. g. Bescheid vom 13.08.2003 angeordnete Passagen zu streichen und gegen hier aufgeführte Texte zu ersetzen.

1. Die **Fachinformation** wird folgendermaßen geändert:

1.1. Der Abschnitt Anwendungsgebiete ist wie folgt zu formulieren:

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

Sofern das Arzneimittel auch zur Behandlung von perimenopausalen Frauen zugelassen ist, darf folgender Text verwendet werden:



"Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei peri- und postmenopausalen Estrogenmangelsymptomen."

- 1.1.1. Wenn das Arzneimittel für das Anwendungsgebiet Osteoporosetherapie oder Osteoporoseprophylaxe zugelassen ist, ist diesbezüglich folgende Formulierung zu verwenden:

"Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen."

- 1.2. Im Abschnitt Dosierung, Art und Dauer der Anwendung ist folgender Text aufzunehmen:

„Sowohl für den Beginn als auch für die Fortführung einer Behandlung postmenopausaler Symptome ist die niedrigste wirksame Dosis für die kürzest mögliche Therapiedauer anzuwenden.“

Zu streichen ist die Formulierung:

"Zur Behandlung postmenopausaler Symptome ist die niedrigste wirksame Dosis anzuwenden. Eine Hormonsubstitutionstherapie sollte nur so lange fortgeführt werden, wie der Nutzen bei der Linderung ausgeprägter Symptome die Risiken überwiegt."

- 1.1 1.3. Im Abschnitt Warnhinweise ist folgender Text aufzunehmen:

"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."

Im nachfolgenden Absatz 'Medizinische Untersuchung/Kontrolluntersuchungen' ist der folgende Satz zu streichen:

"Nutzen und Risiko für die behandelten Frauen sollten im Laufe der Hormonsubstitutionstherapie sorgfältig gegeneinander abgewogen werden."

Der frühere Absatz "Brustkrebs" ist gegen die folgende Neufassung zu ersetzen:

### **"Brustkrebs**

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

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

In der MWS war das relative Brustkrebsrisiko bei einer HRT mit konjugierten equinen Estrogenen (CEE) oder Estradiol (E2) größer, wenn ein Gestagen hinzugefügt wurde, und zwar unabhängig von der Art des Gestagens und des HRT-Regimes (kontinuierliche oder sequenzielle Gabe des Gestagens). Es gab keinen Hinweis auf Unterschiede im Risiko hinsichtlich der verschiedenen Applikationsarten.

In der WHI-Kombi-Studie kam es unter dem verwendeten Produkt aus konjugierten equinen Estrogenen (CEE) kontinuierlich kombiniert mit Medroxyprogesteronacetat (MPA) zu

Brusttumoren, die leicht größer waren und häufiger lokale Lymphknotenmetastasen ausgebildet hatten als unter Placebo.

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."

Der Absatz 'Koronare Herzkrankheit' erhält folgenden Wortlaut:

#### **"Koronare Herzkrankheit**

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

Der erste Satz im Absatz 'Schlaganfall' ist durch den folgenden Satz zu ersetzen:

"In einer großen, randomisierten, klinischen Studie (WHI-Kombi-Studie) wurde ein erhöhtes Risiko für einen ischämischen Schlaganfall (als sekundärer Endpunkt) bei gesunden Frauen während einer kontinuierlich kombinierten Hormonsubstitutionstherapie mit konjugierten Estrogenen und Medroxyprogesteronacetat gefunden."

Ein neuer Absatz zum Risiko von Demenzerkrankungen (unter der empfohlenen Rubrik 'Sonstige Erkrankungszustände') ist aufzunehmen:

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

1.4. Im Abschnitt Nebenwirkungen ist folgender Text aufzunehmen:

"- Wahrscheinliche Demenz (siehe Abschnitt "Warnhinweise")

- Brustkrebs

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

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

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

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

In der WHI-Kombi-Studie wurde eine Risikoschätzung von 1,24 (95% KI 1,01 - 1,54) nach 5,6jähriger Anwendung einer kombinierten Estrogen-Gestagen-HRT (CEE + MPA) für alle Anwenderinnen gegenüber Placebo angegeben.

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

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

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

Nach Schätzung der WHI-Studie treten aufgrund einer kombinierten Estrogen-Gestagen-HRT (CEE + MPA) nach 5,6jähriger Beobachtungszeit von Frauen im Alter zwischen 50 und 79 Jahren 8 zusätzliche Fälle von invasivem Brustkrebs pro 10.000 Frauenjahre auf. Basierend auf Berechnungen mit den Studiendaten wird geschätzt, dass

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

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

#### - Endometriumkarzinom

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

2. Die **Gebrauchsinformation** wird folgendermaßen geändert:

2.1. Der Abschnitt Anwendungsgebiete ist wie folgt zu formulieren:

"Zur Hormonersatzbehandlung bei Beschwerden durch einen Mangel an dem weiblichen Geschlechtshormon Estrogen bei Frauen nach der letzten Periodenblutung (Menopause)."

Sofern das Arzneimittel auch zur Behandlung von perimenopausalen Frauen zugelassen ist, darf folgender Text verwendet werden:

"Zur Hormonersatzbehandlung bei Beschwerden durch einen Mangel an dem weiblichen Geschlechtshormon Estrogen bei Frauen während und nach den Wechseljahren, d.h. nach der letzten Periodenblutung (Menopause)."

2.1.1. Wenn das Arzneimittel für das Anwendungsgebiet Osteoporosetherapie oder Osteoporoseprophylaxe zugelassen ist, ist diesbezüglich folgende Formulierung zu verwenden:

"Zur Vorbeugung einer Osteoporose (Knochenschwund) bei Frauen nach der letzten Periodenblutung, bei denen ein hohes Risiko für zukünftige Knochenbrüche besteht und die andere zu diesem Zweck angewendete Arzneimittel nicht vertragen haben oder nicht anwenden dürfen.

Ihr Arzt sollte verfügbare Behandlungsmöglichkeiten mit Ihnen besprechen."

2.2. Im Abschnitt Dosierung, Art und Dauer der Anwendung ist folgender Text aufzunehmen:

„Zu Beginn und bei der Fortführung der Behandlung von Estrogenmangelbeschwerden wird Ihr Arzt Ihnen die niedrigste wirksame Dosis verordnen und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich halten.“

Zu streichen ist die folgende Formulierung:

"Zur Behandlung von Wechseljahresbeschwerden wird Ihr Arzt versuchen, Sie auf die niedrigste wirksame Dosis einzustellen und die Behandlung nur so lange fortzuführen, wie der Nutzen bei der Linderung ausgeprägter Symptome die Risiken überwiegt."

2.3. Im Abschnitt Warnhinweise ist folgender Text aufzunehmen:

"Die Einnahme von <Arzneimittelbezeichnung> sollte nur zur Behandlung solcher Beschwerden begonnen werden, welche die Lebensqualität beeinträchtigen. In jedem Fall sollte Ihr Arzt mindestens einmal jährlich eine sorgfältige Abschätzung von Nutzen und Risiken der Behandlung vornehmen. Die Behandlung sollte nur so lange fortgeführt werden, wie der Nutzen die Risiken überwiegt."

Im nachfolgenden Absatz „Medizinische Untersuchung/Kontrolluntersuchungen“ ist der letzte Satz zu streichen:

"Nutzen und Risiko sollten im Laufe der Hormonersatzbehandlung sorgfältig von Ihrem Arzt gegeneinander abgewogen werden."

Der Absatz 'Brustkrebs' erhält den folgenden Wortlaut:

"In verschiedenen Studien wurde bei Frauen, die im Rahmen einer Hormonersatzbehandlung über mehrere Jahre Estrogene oder Estrogen-Gestagen-Kombinationen oder Tibolon angewendet hatten, ein erhöhtes Brustkrebsrisiko festgestellt. Dieses erhöhte Risiko zeigte sich für alle Formen einer Hormonersatztherapie nach einigen Anwendungsjahren. Es steigt mit zunehmender Behandlungsdauer an, kehrt jedoch einige (spätestens fünf) Jahre nach Beendigung der Behandlung auf das altersentsprechende Grundrisiko zurück."

Das Risiko einer Brustkrebserkrankung ist größer, wenn Frauen ein Kombinationspräparat, bestehend aus einem Estrogen und einem Gestagen, zur Hormonersatztherapie anwenden, und zwar unabhängig von der Art des Gestagens und der Weise, wie es mit dem Estrogen kombiniert wird (kontinuierlich oder sequenziell). Es gibt keinen Unterschied im Risiko hinsichtlich der verschiedenen Anwendungsarten (z. B. als Tablette oder Pflaster).

Es gibt Hinweise, dass die Brusttumore bei Frauen, die eine bestimmte Kombination aus einem Estrogen und einem Gestagen (konjugierte equine Estrogene fortlaufend kombiniert mit Medroxyprogesteronacetat) anwenden, etwas größer sind und häufiger Tochtergeschwülste in den benachbarten Lymphknoten ausgebildet haben, als die Brusttumore unbehandelter Frauen.

Die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle ist im Altersbereich zwischen 45 und 65 Jahren weitgehend unabhängig vom Alter der Frauen bei Beginn der Hormonersatztherapie.

In einer "Million Women Study" genannten Studie wurde der Einfluss verschiedener Präparate zur Hormonersatztherapie auf das Brustkrebsrisiko untersucht. Berechnet auf 1.000 Frauen besagen die Ergebnisse Folgendes:

Betrachtet man 1.000 Frauen, die keine Hormone angewendet haben, so wird im Durchschnitt bei 32 Frauen zwischen ihrem 50. und 64. Lebensjahr ein Brustkrebs festgestellt werden.

Bei 1.000 Frauen, die nur mit einem Estrogen (d. h. ohne Gestagen) behandelt wurden, wurden im entsprechenden Altersabschnitt im Durchschnitt

- nach 5jähriger Therapie 1,5 zusätzliche Brustkrebsfälle
- und nach 10jähriger Therapie 5 zusätzliche Brustkrebsfälle festgestellt.

Bei 1.000 Frauen, die mit einer Kombinationstherapie (d.h. Estrogen und Gestagen) behandelt wurden, wurden im entsprechenden Altersabschnitt im Durchschnitt

- nach 5jähriger Therapie 6 zusätzliche Brustkrebsfälle
- und nach 10jähriger Therapie 19 zusätzliche Brustkrebsfälle festgestellt.

Laut Schätzung der so genannten "WHI-Studie" (mit Estrogen-Gestagen-Kombinationsarzneimitteln) ergeben sich folgende Berechnungen des Brustkrebsrisikos:

Von 1.000 Frauen der Altersgruppe 50 - 79 Jahre, die keine Hormonersatztherapie erhalten hatten, wurde innerhalb von 5 Jahren bei 16 Frauen Brustkrebs festgestellt.

Von 1.000 Frauen, die mit einer Kombination aus Estrogen und Gestagen behandelt wurden, traten innerhalb von 5 Jahren 4 zusätzliche Fälle von Brustkrebs auf.

Die Hormonersatztherapie, insbesondere die Kombination aus Estrogenen und Gestagenen, verringert die Durchlässigkeit des Brustdrüsengewebes für Röntgenstrahlen. Dadurch kann der Nachweis eines Brustkrebses bei Untersuchung der Brust mit Röntgenstrahlen (Mammographie) erschwert werden.

Im Abschnitt "Erkrankung der Herzkranzgefäße" sind die letzten beiden Sätze gegen den folgenden Text auszutauschen:

"Zwei große klinische Studien zeigten ein möglicherweise erhöhtes Risiko für Erkrankungen der Herzkranzgefäße im ersten Jahr der Anwendung und insgesamt keinen Nutzen. Für andere Arzneimittel zur Hormonersatztherapie mit anderen Wirkstoffen [ggf. als <Arzneimittelbezeichnung>] gibt es derzeit keine großen klinischen Studien, in denen die Wirkungen auf Erkrankungen der Herzkranzgefäße untersucht wurden."

Im Absatz "Schlaganfall" ist der bisherige erste Satz gegen den nachfolgenden Satz auszutauschen:

"In einer großen klinischen Studie (WHI-Kombi-Studie) wurde ein erhöhtes Risiko für Schlaganfall bei gesunden Frauen während einer Behandlung mit einer bestimmten Wirkstoffkombination (konjugierte Estrogene fortlaufend kombiniert mit Medroxyprogesteronacetat, [ggf. eine solche Kombination enthält auch <Arzneimittelbezeichnung>]) gefunden."

Zum erhöhten Risiko von Demenzerkrankungen ist folgender Text aufzunehmen:

"Es ist nicht schlüssig nachgewiesen, dass sich durch eine Hormonersatztherapie die geistigen Fähigkeiten (Gedächtnis, Wahrnehmung, Denken, Lernen, Urteilungsvermögen, Erinnerung etc.) verbessern. Aus einer großen Studie gibt es Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für eine Hirnleistungsstörung („wahrscheinliche Demenz“) bei Frauen, die nach dem 65. Lebensjahr eine Hormonersatztherapie mit einer bestimmten Wirkstoffkombination (konjugierte equine Estrogene, fortlaufend kombiniert mit Medroxyprogesteronacetat) begonnen haben. Es ist nicht bekannt, ob diese Erkenntnisse auch für jüngere Frauen nach der letzten Regelblutung bzw. andere Hormonersatztherapie-Präparate gelten."

2.4. Im Abschnitt Nebenwirkungen ist folgender Text aufzunehmen:

"- Brustkrebs (siehe Abschnitt "Warnhinweise")  
- Hirnleistungsstörung (siehe Abschnitt "Warnhinweise")"

3. Alle Angaben in den Produktinformationen, die diesen Texten widersprechen, sind zu streichen.
4. Die Maßnahmen nach 1. bis 3. werden mit Wirkung zum 01.07.2004 angeordnet.
5. Die Anordnungen nach 1.1.1. sowie 2.1.1. sind gem. § 30 Abs. 3 Satz 2 AMG sofort vollziehbar.
6. Der Bescheid vom 13.08.2003 wird insoweit durch diesen Bescheid aufgehoben, als hier nach 1. und 2. die Streichung von Text angeordnet wird.
7. Ausgenommen von den o.g. Maßnahmen sind derzeit die folgenden Arzneimittel:
  - Arzneimittel, die als Estrogen nur den Stoff Estriol enthalten und systemisch (oral) angewendet werden,
  - Estrogen-haltige Arzneimittel, die nicht zur Durchführung einer systemischen Hormonsubstitutionstherapie zur Behandlung von Beschwerden (Hitzewallungen etc.), sondern zur lokalen (vaginalen) Behandlung postmenopausaler Symptome der Vagina und des unteren Harntraktes (z.B. Dyspareunie, atrophische Kolpitis, Vulvitis, Urethrozystis etc.) angewendet werden.

**Begründung:**

Die Anordnung beruht auf den Bestimmungen des § 28 Abs. 1 und Abs. 2 Nr. 2, 2a, 3, § 110 sowie § 30 Abs. 1 Satz 1 i. V. m. § 25 Abs. 2 Nr. 5 des Arzneimittelgesetzes - AMG - vom 24.8.1976 (BGBl. I S. 2445, 2448), neugefasst durch Bekanntmachung vom 11.12.1998 (BGBl. I. S. 3586), zuletzt geändert durch Artikel 23 des Gesetzes vom 14.11.2003 (BGBl. I S. 2190).

Die Maßnahmen sind auf der Basis der hier vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnisse sowie nach Auswertung der Stellungnahmen von Verbänden und betroffenen pharmazeutischen Unternehmen in dieser Form erforderlich, damit die beschriebenen Risiken für die Anwenderinnen möglichst frühzeitig erkannt und Folgeschäden vermieden werden.

Mit dem o. g. Bescheid vom 13.08.2003 war bereits weitgehend die Empfehlung („Core-SPC“) der Mutual Recognition Facilitating Group für EU-weit einheitliche Produktinformationen von Arzneimitteln zur Hormonsubstitutionstherapie umgesetzt worden. Aufgrund von weiteren neueren wissenschaftlichen Erkenntnissen sowie einer Neubewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Anwendungsgebietes Osteoporoseprophylaxe wurde eine Neufassung der „Core-SPC“ (Final Revision 2 of core SPC for HRT products, 27.04.04) erarbeitet, die kürzlich von dem europäischen Gremium Heads of Agencies (HoA) im Internet veröffentlicht wurde (<http://heads.medagencies.org>).

Die hier angeordneten Texte für die Fach- und Gebrauchsinformationen basieren auf dieser neuen „Core-SPC“. Das BfArM hält die Umsetzung dieser Empfehlung für erforderlich, um die Produktinformationen von Arzneimitteln zur Hormonsubstitutionstherapie an den neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisstand anzupassen und Anwenderinnen sowie Ärzte adäquat über die möglichen Risiken zu informieren, die mit der Anwendung dieser Arzneimittel verbunden sein können.

Dieser Bescheid steht im Zusammenhang mit dem von den HoA vorgeschlagenen Zeitplan zur EU-weiten Überarbeitung der Produktinformationen von Arzneimitteln zum Hormonersatz. Nach Umsetzung einer schnellen Sicherheitsmaßnahme (Urgent Safety Restriction, USR) zur Einschränkung der Indikation Osteoporoseprophylaxe im Dezember 2003 sollte die "Core-SPC" möglichst schnell überarbeitet werden und an den neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisstand angepasst werden. Um den Arbeitsaufwand vertretbar zu halten, wurde den pharmazeutischen Unternehmen Gelegenheit gegeben, die inzwischen überarbeitete „Core-SPC“ noch innerhalb des sich der USR anschließenden Variation-Verfahrens umzusetzen. Parallel dazu sollten gem. Zeitplan die Empfehlungen aus der Neufassung der „Core-SPC“ nach den jeweiligen nationalen Verfahren implementiert werden. Daher entsprechen die zeitlichen Vorgaben in diesem Bescheid denen des Variation-Verfahrens.

Die pharmazeutischen Unternehmer sowie deren Verbände hatten in dem Verfahren der Überarbeitung der „Core-SPC“ Gelegenheit zur Stellungnahme. In dem Final Variation Assessment Report (FVAR) vom 25.02.2004, der allen Verfahrensbeteiligten zugestellt wurde, wird ausführlich zu den Einwänden und Änderungswünschen Stellung genommen. Zur wissenschaftlichen Begründung der hier angeordneten Maßnahmen verweisen wir auf diesen FVAR, den wir als Anlage 3 beigefügt haben.

Die folgenden Maßnahmen begründen wir darüber hinaus wie folgt:

1. Einschränkung des Anwendungsgebietes Osteoporoseprophylaxe

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte hatte in seinem o. g. Schreiben vom 10.02.2003 das Nutzen-Risiko-Verhältnis der bisher für verschiedene Estrogen- und Estrogen-Gestagen-haltige Arzneimittel beanspruchten Indikationen "Prophylaxe und Behandlung von Osteoporose" für alle Patientinnengruppen als ungünstig bewertet und zu einem Teilwiderruf der Zulassung gem. § 30 AMG Abs. 3 Satz 1 angehört. Damit war das BfArM seinerzeit über die Empfehlungen der früheren Fassung der „Core-SPC“

hinausgegangen, nach denen die Indikation "Prävention postmenopausaler Osteoporose bei Frauen mit einem erhöhten Risiko für zukünftige osteoporosebedingte Frakturen" zulässig war. Um ein harmonisiertes Vorgehen in Europa hinsichtlich dieser Indikation zu ermöglichen, wurde auf Initiative des BfArM die Arbeitsgruppe "Ad-hoc Expert Group on Possible Public Health Concerns in Relation to HRT" beim CPMP eingerichtet, die vor dem Hintergrund der neueren wissenschaftlichen Erkenntnisse eine Bewertung über Nutzen und Risiken von Arzneimitteln zur Hormonsubstitutionstherapie erarbeiten sollte. In dem zwischenzeitlich ergangenen o. g. Bescheid vom 13.08.2003 zur Umsetzung wesentlicher Teile der Empfehlungen der „Core-SPC“ waren die Indikationen deshalb noch nicht Gegenstand der Anordnungen. Es wurde jedoch angekündigt, dass für die Indikationen Osteoporoseprophylaxe und Osteoporosebehandlung eine gesonderte Bescheiderteilung erfolgen würde.

Vor einigen Monaten hatte diese Arbeitsgruppe ihren Report „Scientific advice on possible public health concerns in relation to HRT“ (November 20, 2003) dem CPMP zur Zustimmung vorgelegt. Das CPMP kam daraufhin zu dem Schluss, dass die Indikation Osteoporoseprävention eingeschränkt werden müsse. Die hier angeordneten Texte für die Fach- und Gebrauchsinformationen basieren auf der vom CPMP abgegebenen Stellungnahme (s. Public Statement der EMEA vom 03.12.2003) sowie auf den Empfehlungen aus dem Bewertungsbericht "Public health concerns relating to HRT in the prevention of osteoporosis" (Dezember 2003). Wir hatten Kopien dieser Dokumente als Begründung der Maßnahmen dem inzwischen aufgehobenen o. g. Bescheid vom 08.12.2003 als Anlage beigefügt. Wir verweisen neben diesen Dokumenten auch auf unsere in diesem Stufenplanverfahren vorgebrachte fachliche Begründung.

Der o. g. Bescheid war parallel zu der bereits oben beschriebenen USR erlassen worden, und nach dem Vorschlag der HoA sollte wenig später die „Core-SPC“ überarbeitet werden. Da auch das Anwendungsgebiet Osteoporoseprävention Gegenstand der Diskussionen war, wurde der Bescheid aufgehoben, um eventuelle Änderungen der Indikationsformulierung zu erleichtern. Zu einer wesentlichen Änderung der Indikationsformulierung in den europäischen Empfehlungen ist es nicht gekommen. Nur der Begriff "second line therapy" ist gestrichen worden. Dies hatte jedoch keine Auswirkungen auf die deutsche Übersetzung gem. Bescheid. Daher werden hier gegenüber dem aufgehobenen Bescheid im Wesentlichen unveränderte Indikationsformulierungen angeordnet.

Das BfArM hatte, wie bereits erwähnt, für alle Patientinnengruppen das Nutzen-Risiko-Verhältnis in diesen Indikationen als ungünstig bewertet. Die vom CPMP vorgenommene Einschränkung der Indikationen auf Patientinnen mit einem hohen Risiko zukünftiger Osteoporose-bedingter Frakturen, bei denen therapeutische Alternativen nicht indiziert sind, z. B. wegen Unverträglichkeiten, wird vom BfArM unterstützt. Mit der angeordneten Formulierung wird im Kontext mit der Neufassung der „Core-SPC“ klargestellt, dass eine Langzeitbehandlung mit HRT-Arzneimitteln, bei der insbesondere die Risiken von hormonabhängigen Krebserkrankungen ansteigen, nur noch bei Vorliegen von Kontraindikationen gegenüber anderen zur Prävention von Osteoporose zugelassenen Arzneimitteln in Betracht kommt.

Kürzlich wurden die Ergebnisse derjenigen WHI-Teilstudie [JAMA 2004;291:1701-1712] veröffentlicht, in die ausschließlich hysterektomierte Frauen einbezogen waren. Diese neuen Ergebnisse sowie bald zu erwartende weitere Publikationen zu Teilen der WHI-Studie bedürfen nach unserer Auffassung zunächst einer eingehenden wissenschaftlichen Bewertung, bevor Änderungen der „Core-SPC“ und europäisch harmonisiert weitere Maßnahmen zur Aktualisierung der Produktinformationen vorgenommen werden können.

2. Vereinheitlichung der Indikationsformulierung für das Anwendungsgebiet Estrogenmangelerscheinungen

Nach der bereits erwähnten Stellungnahme des CPMP ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Hormonsubstitutionstherapie allgemein als ungünstig zu betrachten, wenn keine Estrogenmangelsymptome vorliegen. Darüber hinaus sollte nach der „Core-SPC“ eine HRT nur "zur Behandlung solcher postmenopausaler Beschwerden begonnen werden, welche die Lebensqualität beeinträchtigen." Daher halten wir Indikationsformulierungen, die über den Begriff von Estrogenmangelbeschwerden hinaus gehen, nicht mehr für vertretbar. Da kein Nutzen über die Linderung von Estrogenmangelbeschwerden hinaus nachgewiesen werden konnte, sind auch keine Zulassungen für darüber hinaus gehende Indikationen erteilt worden. Als Indikationseinschränkung lässt sich die hier angeordnete Indikationsformulierung also allenfalls für Arzneimittel auffassen, die sich im Verfahren der Verlängerung der Zulassung nach § 105 AMG (Nachzulassung) befinden.

### 3. Aufnahme von Daten zum erhöhten Risiko von Brustkrebs

Kurz vor Erlass des o. g. Bescheides vom 13.08.2003 wurden die Ergebnisse der Million Women Study (MWS) bekannt. Da zu diesem Zeitpunkt noch kein Vergleich der Daten mit anderen Studien durch externe Wissenschaftler verfügbar war, aber die Daten aus der vorherigen „Core-SPC“ aufgrund der Bedeutung der MWS für nicht mehr aktuell gehalten wurden, wurde zunächst auf jedes Zahlenmaterial zum erhöhten Risiko von Brustkrebs unter einer HRT verzichtet. Es wurde jedoch vom BfArM angekündigt, dass Daten zum Brustkrebsrisiko aufgenommen würden, sobald eine Bewertung der verschiedenen Studien von externen Wissenschaftlern vorgenommen worden wäre. Die jetzt angeordneten Risikoangaben entsprechen vollständig den Empfehlungen aus der „Core-SPC“. Es erscheint als möglich, dass aufgrund der oben erwähnten neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse in absehbarer Zeit eine weitere Aktualisierung der Zahlenangaben zum Brustkrebsrisiko erforderlich ist.

### 4. Abweichungen von der „Core-SPC“

Es gibt nur noch geringe fachlich-inhaltliche Abweichungen von der „Core-SPC“:

- Im Abschnitt "Warnhinweise", Absatz "Koronare Herzkrankheit" (der Fachinformation) ist weiterhin nicht der von den Verbänden mit o. g. Schreiben vorgeschlagene und nach der „Core-SPC“ inhaltlich vorgesehene folgende Satz enthalten:  
"Daher ist es unklar, ob diese Ergebnisse auf andere HRT-Arzneimittel übertragen werden können."

Wir verweisen auf unsere im o.g. Bescheid vom 13.08.2003 gegebene Begründung für die Streichung dieses Satzes (und der Streichung des entsprechenden Satzes für die Gebrauchsinformation), wonach im Analogieschluss davon ausgegangen werden muss, dass die Einnahme von anderen Hormonen im Rahmen einer HRT mit vergleichbaren Risiken hinsichtlich koronarer Herzkrankheiten verbunden ist.

- In den Abschnitt "Warnhinweise", Absatz "Schlaganfall" (der Fachinformation) wurde nicht der folgende von den Verbänden vorgeschlagene und nach der „Core-SPC“ inhaltlich vorgesehene Satz übernommen (entsprechend auch nicht der vorgeschlagene Satz für die Gebrauchsinformation):  
"Es ist nicht bekannt, ob dieses erhöhte Risiko auch mit anderen HRT-Arzneimitteln assoziiert ist."

Wir hatten in dem o. g. Bescheid in ähnlicher Weise begründet, dass nicht anhand von Studien gezeigt wurde, dass ein geringeres Risiko bei der Anwendung von anderen Hormonen zur HRT bestünde und daher angenommen werden muss, dass andere Hormone in demselben Anwendungsgebiet mit ähnlichen Risiken verbunden sind.

Diese geringen Verschärfungen von Risikoinformationen gegenüber der „Core-SPC“ (die nur andere Arzneimittel als mit einer Wirkstoffzusammensetzung von equinen konjugierten

Estrogen kontinuierlich kombiniert mit MPA betreffen) dürften insgesamt von so geringer Bedeutung sein, dass keine gravierende Ungleichbehandlung von national zugelassenen Arzneimitteln gegenüber Arzneimitteln, die nach dem Verfahren der gegenseitigen Anerkennung zugelassen sind, hergeleitet werden kann.

Eine gesonderte Bescheiderteilung wird erfolgen für:

1. Arzneimittel, die als Estrogen nur Estriol enthalten und systemisch (oral) angewendet werden;
2. Estrogen-haltige Arzneimittel, die nicht zur Durchführung einer systemischen HRT zur Behandlung von Beschwerden (Hitzewallungen etc.) oder zur Osteoporoseprophylaxe und Osteoporosebehandlung, sondern zur lokalen (vaginalen) Behandlung postmenopausaler Symptome der Vagina und des unteren Harntrakts (z.B. Dyspareunie, atrophische Kolpitis, Vulvitis, Urethrozystitis etc.) angewendet werden.

Pharmazeutische Unternehmer, die mit Arzneimitteln nach 1. und 2. betroffen sind, erhalten diesen Bescheid bzgl. dieser Arzneimittel nachrichtlich.

### **Hinweise**

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte behält sich weitere EU-weit koordinierte Anordnungen zur Umsetzung von Empfehlungen einer möglichen Neufassung der „Core-SPC“ vor, insbesondere in Hinblick auf neue wissenschaftliche Erkenntnisse aus weiteren Analysen und Teilstudien der WHI-Studie zu Estrogen-haltigen Monoarzneimitteln.

In diesem Zusammenhang weist das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte darauf hin, dass die Inhaber von Arzneimittelzulassungen aufgrund der Bestimmungen des Arzneimittelgesetzes verpflichtet sind, unabhängig von einschränkenden Entscheidungen der Bundesbehörde im Rahmen der Eigenverantwortung des pharmazeutischen Unternehmers ihre Produkte nach dem jeweils neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisstand herzustellen, eventuell notwendige Vorsichtsmaßnahmen zum frühestmöglichen Zeitpunkt durchzuführen und jederzeit sicherzustellen, dass ihre Arzneimittel unbedenklich sind und mit einer dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis entsprechenden Information in den Verkehr gebracht werden. Die vorgegebene Frist markiert daher den Zeitpunkt, zu dem die angeordneten Maßnahmen spätestens umzusetzen sind.

### **Empfehlungen zur weiteren Umsetzung der „Core-SPC“**

In den Anlagen 1 und 2 haben wir deutsche Übersetzungen der "Core-SPC" beigelegt, die soweit wie möglich als Vorlagen für die Fach- und Gebrauchsinformationen von Arzneimitteln zur Hormonsubstitutionstherapie verwendet werden sollten. In einzelnen Abschnitten kann von dem vorgegebenen Text abgewichen werden, z. B. im Abschnitt "Wechselwirkungen mit Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen", wenn dies begründbar ist.

Bei der Gestaltung der Fachinformationen bitten wir um Beachtung der SPC-Guideline. Häufigkeitsangaben von Nebenwirkungen sollten gem. der Bekanntmachung "Darstellung des aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstandes betreffend die Umsetzung der SPC-Guideline 'Häufigkeitsangaben von Nebenwirkungen' (<http://www.bfarm.de>) dargestellt werden. Bei der Überarbeitung von Gebrauchsinformationen sollte die "Bekanntmachung über die Neufassung der Empfehlungen zur Gestaltung von Packungsbeilagen nach § 11 des Arzneimittelgesetzes (AMG) für Humanarzneimittel (gemäß § 77 Abs. 1 AMG)" vom 15. März 2002 (BAnz. S. 9083), geändert durch "Bekanntmachung über die Änderung der Empfehlungen zur Gestaltung von Packungsbeilagen ..." vom 02.10.2002 (BAnz. S. 25539) beachtet werden.

### **Rechtsbehelfsbelehrung**

Gegen diesen Bescheid kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Widerspruch erhoben werden. Der Widerspruch ist beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, schriftlich oder zur Niederschrift einzulegen.

Die Kostenentscheidung zu dieser Amtshandlung erfolgt in einem getrennten Bescheid.

Mit freundlichen Grüßen  
Im Auftrag

Dr. J. Beckmann  
Dir. und Prof.

Anlagen

## Anlage 1

# **Deutsche Übersetzung der MRFG Core-SPC für Arzneimittel zur Hormonsubstitutionstherapie: Fachinformation Mai 2004**

### **Erläuterungen:**

1. Bei der nächsten fälligen Überarbeitung der vom CPMP für die Hormonsubstitutionstherapie (*Hormone Replacement Therapy / HRT*) zusammengestellten zu beachtenden Punkte (*points to consider*) sollte die folgende Empfehlung aufgenommen werden, um der hier getroffenen Feststellung Nachdruck zu verleihen:  
Wenn die Indikation für ein HRT-Präparat auch für Frauen in der Perimenopause gelten soll, müssen in die Studien auch Frauen einbezogen werden, die noch nicht die Menopause erreicht haben, sich aber in der durch Unregelmäßigkeiten im Menstruationszyklus und Estrogenmangelerscheinungen gekennzeichneten Übergangsphase befinden und entsprechende Symptome zeigen. Eine gesonderte Nutzen/Risiko-Analyse wird empfohlen, da bei Frauen in der Perimenopause die körpereigene Estrogenproduktion noch nicht zum Stillstand gekommen ist.<sup>1,2</sup>
2. Die folgenden Quellen wurden herangezogen, um die vorliegende Muster-SPC für HRT-Präparate zu entwickeln:
  - SPCs von gegenseitig anerkannten HRT-Präparaten (neuere Anträge);
  - Veröffentlichungen;
  - Notice to applicants, A guideline on the SPC (included in: The Rules Governing Medicinal Products in the European Community, Volume 2A and 2B The Notice to Applicants)
  - CPMP Note für guidance on postmenopausal osteoporosis in women (CPMP/EWP/552/95, revision 1 adopted January 2001);
  - CPMP Points to Consider on Hormone Replacement Therapy (CPMP/EWP/021/97).
  - Text zur venösen Thromboembolie (VTE) in der SPC für HRT-Präparate, von der PhVWP im September 2001 vereinbart;
  - Text zum Mammakarzinom in der SPC für HRT-Präparate, von der PhVWP im Juli 2001 vereinbart.

### **4.1 Anwendungsgebiete**

- Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei Estrogenmangelsymptomen nach der Menopause.  
Für eine kontinuierlich kombinierte HRT mit Estrogen/Gestagen muss die Versuchspopulation folgende Merkmale aufweisen: 'mehr als x Jahre nach der Menopause' (entsprechend den Einschlusskriterien in den Studien, die zur Unterstützung für die vorliegende Indikation eingereicht wurden).

(Wenn die Indikation für ein HRT-Präparat auch für Frauen in der Perimenopause gelten soll, müssen in die Studien auch Frauen einbezogen werden, die die Menopause noch nicht erreicht haben, sich aber in der durch Unregelmäßigkeiten im Menstruationszyklus und Estrogenmangelerscheinungen gekennzeichneten Übergangsphase befinden und entsprechende Symptome zeigen. Eine gesonderte Nutzen/Risiko-Analyse wird empfohlen, da bei Frauen in der Perimenopause die körpereigene Estrogenproduktion noch nicht zum Stillstand gekommen ist.<sup>1, 2</sup>)

- Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen.<sup>7</sup>

(Siehe auch Abschnitt 4.4)

Wenn die Zielpopulation breiter ist als die Population in den klinischen Studien, die im Rahmen der zentralen Wirksamkeitsstudie durchgeführt wurden, sollte dies hier erwähnt werden. Zum Beispiel in der folgenden Weise: "Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung von Frauen über 65 Jahre vor."<sup>3</sup>

Weitere Anwendungsgebiete wären möglich, sofern diese ausreichend durch klinische Daten gestützt sind.

#### **4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

Die Anwendungsart ist so kurz wie möglich zu beschreiben.

Estrogene + Gestagene:

- Die folgenden *Termini* sollten bei der Dosierung von HRT-Präparaten verwendet werden:
  - “**Zyklisch**“: Zyklische Anwendung von Estrogen mit einem behandlungsfreien Intervall, wobei üblicherweise an 21 Tagen die Einnahme erfolgt, 7 Tage einnahmefrei sind und an 12-14 Tagen des Zyklus Gestagen ergänzt wird.
  - “**Kontinuierlich sequenziell**“: Kontinuierliche Anwendung von Estrogen; sequenzielle Ergänzung von Gestagen an 12-14 Tagen (oder mehr) eines jeden 28-Tage-Zyklus.
  - “**Kontinuierlich kombiniert**“: Tägliche Anwendung von Estrogen und Gestagen ohne Unterbrechung.
- Bei Patientinnen ohne bisherige HRT (*Erstanwenderinnen*) sowie bei denen, die von einer HRT zu einer anderen wechseln (zyklisch, sequenziell oder kontinuierlich kombiniert), sollte darauf hingewiesen werden, wie die Behandlung zu beginnen ist.
- Wenn es für dasselbe Präparat mehr als eine Kombination von Gestagen und Estrogen gibt, sollten eine geeignete Anfangskombination sowie Kriterien für die Auswahl einer anderen Dosiskombination genannt werden. Die Hinweise sollten möglichst auf den Daten klinischer Studien basieren.
- Folgende Feststellung sollte in diesem Abschnitt getroffen 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)”.<sup>7</sup>

Estrogen-Monotherapie:

- Bei der **Estrogen-Monotherapie** muss im Abschnitt zur Indikation eindeutig festgestellt werden, ob das Präparat ausschließlich für Frauen ohne Uterus angezeigt ist. Bei einer Estrogen-Monotherapie, die für Frauen mit Uterus zugelassen ist, muss in Abschnitt 4.2. auf die Kombination mit einem Gestagen hingewiesen werden. Nur für die Kombination mit einer Estrogenbehandlung zugelassene Gestagene sollten empfohlen werden. Im Allgemeinen sollte ein Gestagen an mindestens 12-14 Tagen pro Monat/28-Tage-Zyklus ergänzt werden. Geeignete Präparate und Dosierungen entsprechend dem in dem beteiligten

Mitgliedstaat zugelassenen Dosisbereich für eine Kombination mit Gestagen können hier beispielhaft genannt werden.

- Bei hysterektomierten Frauen wird der Zusatz eines Gestagens nicht empfohlen, außer in Fällen, in denen eine Endometriose diagnostiziert wurde.
- Es sollte darüber informiert werden, was im Falle einer nicht eingenommenen Dosis zu tun ist, und auch erwähnt werden, dass eine nicht eingenommene Dosis die Wahrscheinlichkeit einer Durchbruch- und Schmierblutung erhöht.

#### 4.3. Gegenanzeigen

- bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht;
- estrogenabhängiger maligner Tumor bzw. ein entsprechender Verdacht (v.a. Endometriumkarzinom);
- nicht abgeklärte Blutung im Genitalbereich;
- unbehandelte Endometriumhyperplasie;
- frühere idiopathische oder bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (v.a. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)<sup>4</sup>;
- bestehende oder erst kurze Zeit zurückliegende arterielle thromboembolische Erkrankung (v.a. Angina pectoris, Myokardinfarkt)<sup>5</sup>;
- akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die relevanten Leberenzym-Werte nicht normalisiert haben;
- Porphyrie<sup>6</sup>
- bekannte Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem Hilfsstoff;

#### 4.4 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.<sup>4,5,7,8,9</sup>

##### 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 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 /.../ auftritt bzw. sich verschlechtert:

- Leiomyom (Uterusmyom) oder Endometriose
- Thromboembolien in der Anamnese oder entsprechende Risikofaktoren (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 erythematosus (SLE)
- Endometriumhyperplasie in der Vorgeschichte
- Epilepsie
- Asthma
- Otosklerose

#### Gründe für einen sofortigen Therapieabbruch:

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

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

#### Endometriumhyperplasie

- Das Risiko für Endometriumhyperplasie und -karzinom ist bei längerfristiger Estrogenmonotherapie erhöht (siehe Abschnitt 4.8). Bei nicht-hysterektomierten Frauen wird dieses Risiko durch die zusätzliche Gabe eines Gestagens für mindestens 12 Tage pro Zyklus weitgehend reduziert.
- Für Dosierungen von oralem Estradiol >2mg, konjugierten equinen Estrogenen >1.25 mg oder von Pflastern >50µg/Tag ist nicht untersucht worden, ob die endometriale Sicherheit durch Zugabe eines Gestagens gewährleistet ist. Darauf ist bei diesen Präparaten explizit hinzuweisen.
- Durchbruch- und Schmierblutungen können während der ersten Monate der Behandlung auftreten. Wenn solche Blutungen einige Zeit später im Verlauf der Therapie auftreten bzw. nach Therapieende anhalten, muss die Ursache ermittelt und u. U. eine Biopsie des Endometriums durchgeführt werden, um eine bösartige Entartung des Endometriums auszuschließen.
- **Zusätzlicher Warnhinweis für die Fachinformation von Estrogenmonoprodukten:**  
*“Ungehinderte Estrogenstimulation kann zu einer prämaligen oder malignen Transformation residueller 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<sup>7</sup>

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

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

In der MWS war das relative Brustkrebsrisiko bei einer HRT mit konjugierten equinen Estrogenen (CEE) oder Estradiol (E<sub>2</sub>) größer, wenn ein Gestagen hinzugefügt wurde, und zwar unabhängig von der Art des Gestagens und des HRT-Regimes (kontinuierliche oder sequenzielle Gabe des Gestagens). Es gab keinen Hinweis auf Unterschiede im Risiko hinsichtlich der verschiedenen Applikationsarten.

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

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.

#### Venöse Thromboembolie<sup>4</sup>

- Eine Hormonsubstitutionstherapie ist mit einem erhöhten relativen Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) verbunden, v.a. für tiefe Venenthrombosen oder Lungenembolien. In einer randomisierten, kontrollierten klinischen Studie und in epidemiologischen Untersuchungen zeigte sich ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko bei Anwenderinnen dieser Therapie gegenüber Nicht-Anwenderinnen. Es wird geschätzt, dass bei 1000 Nicht-Anwenderinnen in einem Zeitraum von 5 Jahren etwa 3 Fälle von VTE in der Altersgruppe von 50 - 59 Jahren auftreten und 8 Fälle in der Altersgruppe von 60 - 69 Jahren. Unter 1000 gesunden Frauen, die Arzneimittel zur Hormonsubstitutionstherapie für einen Zeitraum von 5 Jahren anwenden, treten nach dieser Schätzung zusätzlich 2 bis 6 (bester Schätzer = 4) Fälle von VTE in der Altersgruppe von 50 - 59 Jahren auf und zwischen 5 bis 15 Fälle (bester Schätzer = 9) in der Altersgruppe von 60 - 69 Jahren. Im ersten Jahr einer Hormonsubstitutionstherapie ist das Auftreten einer VTE wahrscheinlicher als später.
- Zu den allgemein anerkannten VTE-Risikofaktoren gehören eine entsprechende persönliche oder familiäre Belastung, ein erhebliches Übergewicht (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) sowie ein systemischer Lupus erythematodes (SLE). Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen bei VTE.
- Patientinnen mit VTE in der Anamnese oder bekannter Thrombophilie haben ein erhöhtes VTE-Risiko. Eine Hormonsubstitutionstherapie kann dieses Risiko erhöhen. Eine persönliche oder starke familiäre Belastung in Bezug auf VTE oder wiederholte Spontanaborte in der Anamnese sollten zum Ausschluss einer thrombophilen Prädisposition abgeklärt werden. Bis dahin bzw. bis zum Beginn einer Behandlung mit Antikoagulantien ist eine Hormonsubstitutionstherapie kontraindiziert. Bei Frauen, die bereits mit Antikoagulantien behandelt werden, müssen Nutzen und Risiko einer Hormonsubstitutionstherapie sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.
- Das VTE-Risiko kann bei längerer Immobilisierung, einem schwereren Trauma oder einer größeren Operation zeitweilig erhöht sein. Bei Patientinnen unter Hormonsubstitutionstherapie müssen, wie bei allen postoperativen Patienten die prophylaktischen Maßnahmen zur Verhinderung einer VTE nach einer Operation äußerst genau eingehalten werden. Wenn nach einer vorgesehenen Operation, vor allem im abdominellen oder im orthopädischen Bereich an den unteren Extremitäten, mit einer längeren Immobilisierung zu rechnen ist, sollte erwogen werden, ob eine zeitweilige Unterbrechung der Hormonsubstitutionstherapie 4 bis 6 Wochen vor dem Eingriff möglich ist. Die Behandlung sollte ggf. erst dann wieder aufgenommen werden, wenn die Frau wieder vollständig mobilisiert ist.
- Sollte sich eine VTE nach Beginn der Hormonsubstitutionstherapie entwickeln, muss das Arzneimittel abgesetzt werden. Die Patientinnen sollten darauf hingewiesen werden, dass sie sofort Kontakt mit einem Arzt aufnehmen müssen, wenn sie mögliche Symptome einer Thromboembolie bemerken (insbesondere schmerzhafte Schwellung eines Beins, plötzlicher Schmerz im Brustkorb, Atemnot).

### Koronare Herzkrankheit<sup>5</sup>

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

*Abweichend von der Core-SPC ist der nachfolgende Satz gem. Bescheid vom 13.08.2003 nicht für national zugelassene Arzneimittel zu übernehmen:*

Daher ist es unklar, ob diese Ergebnisse auch auf andere HRT-Arzneimittel übertragen werden können.

### Schlaganfall<sup>5</sup>

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

*Abweichend von der Core-SPC ist der nachfolgende Satz gem. Bescheid vom 13.08.2003 nicht für national zugelassene Arzneimittel zu übernehmen:*

Es ist nicht bekannt, ob dieses erhöhte Risiko auch mit anderen HRT-Arzneimitteln assoziiert ist.

### Ovarialkarzinom<sup>8</sup>

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

### Sonstige Erkrankungszustände

Estrogene können eine Flüssigkeitsretention bewirken; daher müssen Patientinnen mit kardialen oder renalen Funktionsstörungen sorgfältig beobachtet werden. Patientinnen mit terminaler Niereninsuffizienz müssen engmaschig überwacht werden, weil davon auszugehen ist, dass die Plasmaspiegel der zirkulierenden Wirkstoffe in /.../ erhöht sind.

Frauen mit vorbestehender Hypertriglyzeridämie müssen während einer Estrogen- oder Hormonsubstitutionstherapie engmaschig überwacht werden, weil im Zusammenhang mit einer Estrogentherapie unter derartigen Umständen von seltenen Fällen eines starken Triglyzeridanstiegs im Plasma mit der Folge einer Pankreatitis berichtet wurde.

Estrogene erhöhen die Konzentration des thyroxinbindenden Globulin (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<sub>1</sub>-Antitrypsin, Coeruloplasmin).

Es gibt keinen schlüssigen Hinweis auf eine Verbesserung kognitiver Fähigkeiten durch eine Hormonsubstitutionstherapie. Aus der WHI-Kombi-Studie gibt es Hinweise über ein erhöhtes Risiko für eine wahrscheinliche Demenz bei Frauen, die mit einer kontinuierlich kombinierten HRT bestehend aus CEE und MPA nach dem 65. Lebensjahr beginnen. Es ist nicht bekannt, ob diese Erkenntnisse auch für jüngere postmenopausale Frauen oder andere HRT-Produkte gelten.<sup>9</sup>

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

Siehe SPC-Guideline.

Der folgende Abschnitt ist als Muster zu verstehen, der geändert werden kann, wenn in den Untersuchungen zu den Wechselwirkungen der im Arzneimittel enthaltenen Steroide Abweichungen gefunden werden. Die Größenordnung der bei einem bestimmten Arzneimittel/-typ beobachteten Wechselwirkung könnte genannt werden. Bei den Kombinationspräparaten sollten spezifische Angaben zum Gestagen gemacht werden.

Der Metabolismus der Estrogene [und Gestagene] kann durch die gleichzeitige Anwendung von Wirkstoffen verstärkt werden, die Arzneimittel-metabolisierende Enzyme, vor allem die Cytochrom-P450-Enzyme, induzieren; zu diesen Wirkstoffen gehören 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, enzyminduzierende Eigenschaften, obwohl sie eigentlich als starke Enzymhemmer bekannt sind. Pflanzenpräparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können den Metabolismus der Estrogene [und Gestagene] induzieren. ***[Bei transdermalen Produkten kann Folgendes ergänzt werden: Bei der transdermalen Anwendung wird der First-pass-Effekt in der Leber umgangen, so dass transdermal angewandte Estrogene [und Gestagene] möglicherweise weniger stark als orale 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.

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

##### **1. Estrogenmonotherapie (2 Möglichkeiten)**

###### **1.1 Indikation für Frauen ohne Uterus**

Nicht zutreffend, da [Arzneimittelbezeichnung] ausschließlich für Frauen ohne Uterus indiziert ist.

###### **1.2 Indikation für Frauen mit Uterus**

/.../ ist in der Schwangerschaft nicht indiziert. Wenn es während der Behandlung mit /.../ zur Schwangerschaft kommt, sollte die Behandlung sofort abgebrochen werden.

Die meisten zur Zeit vorliegenden epidemiologischen Studien, die hinsichtlich einer unbeabsichtigten Estrogenexposition des Fötus relevant sind, zeigen keine teratogenen oder fötotoxischen Wirkungen.

## 2. Estrogen/Gestagen-Präparate (4 Möglichkeiten)

### 2.1 Bekanntes Gestagen (d.h. Daten zur Humanexposition in der Schwangerschaft liegen vor), keine besondere Wirkung

[Arzneimittelbezeichnung] ist in der Schwangerschaft nicht indiziert. Wenn es während der Behandlung mit [Arzneimittelbezeichnung] zur Schwangerschaft kommt, sollte die Behandlung sofort abgebrochen werden.

Die klinischen Daten aus einer begrenzten/großen Zahl exponierter Schwangerschaften zeigen keine unerwünschten Wirkungen von [Gestagen] auf den Fötus.

Die meisten zur Zeit vorliegenden epidemiologischen Studien, die hinsichtlich einer unbeabsichtigten Exposition des Fötus mit Kombinationen von Estrogenen + Gestagenen relevant sind, zeigen keine teratogenen oder fötotoxischen Wirkungen.

### 2.2 Bekanntes Gestagen (d.h. Daten zur Humanexposition in der Schwangerschaft liegen vor), besondere Wirkung

[Arzneimittelbezeichnung] ist in der Schwangerschaft nicht indiziert. Wenn es während der Behandlung mit [Arzneimittelbezeichnung] zur Schwangerschaft kommt, sollte die Behandlung sofort abgebrochen werden.

Daten aus einer begrenzten/großen Zahl exponierter Schwangerschaften weisen auf unerwünschte Wirkungen von [Gestagen] auf den Fötus hin [**zu spezifizieren**].

Die meisten epidemiologischen Studien, die zur Zeit hinsichtlich einer unbeabsichtigten Exposition des Fötus mit Kombinationen von Estrogenen + Gestagenen relevant sind, zeigen keine teratogenen oder fötotoxischen Wirkungen.

### 2.3 Neues Gestagen oder Gestagen ohne Daten vom Menschen; keine relevanten Wirkungen in Tierversuchen

[Arzneimittelbezeichnung] ist in der Schwangerschaft nicht indiziert. Wenn es während der Behandlung mit [Arzneimittelbezeichnung] zur Schwangerschaft kommt, sollte die Behandlung sofort abgebrochen werden.

Für [Name des Gestagens] liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangerschaften vor. Studien an Tieren haben keine Reproduktionstoxizität gezeigt.

Die meisten epidemiologischen Studien, die zur Zeit hinsichtlich einer unbeabsichtigten Exposition des Fötus mit Kombinationen von Estrogenen mit anderen Gestagenen relevant sind, zeigen keine teratogenen oder fötotoxischen Wirkungen.

### 2.4 Neues Gestagen oder Gestagen ohne Daten vom Menschen; potentiell relevante Wirkungen in Tierversuchen

[Arzneimittelbezeichnung] ist in der Schwangerschaft nicht indiziert. Wenn es während der Behandlung mit [Arzneimittelbezeichnung] zur Schwangerschaft kommt, sollte die Behandlung sofort abgebrochen werden.

Für [Name des Gestagens] liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangerschaften vor. Studien an Tieren haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe 5.3). Das potenzielle Risiko für Menschen ist nicht bekannt.

Die meisten epidemiologischen Studien, die zur Zeit hinsichtlich einer unbeabsichtigten Exposition des Fötus mit Kombinationen von Estrogenen mit anderen Gestagenen relevant sind, zeigen keine teratogenen oder fötotoxischen Wirkungen.

### Stillzeit:

[Arzneimittelbezeichnung] ist in der Stillzeit nicht indiziert.

## **4.8. Nebenwirkungen**

Dieser Abschnitt muss der CPMP Note for Guidance on the SPC entsprechen. Im Einzelnen sollte Folgendes enthalten sein:

- Ein einführender Abschnitt, in dem die Gesamtheit der behandelten Patientinnen abgeschätzt wird, die unerwünschte Nebenwirkungen zeigten, und alle die unerwünschten Nebenwirkungen angegeben werden, die in den klinischen Studien bei =10% der Patientinnen auftraten.
- Nach der Einleitung sollte eine Tabelle mit allen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) folgen, die in den klinischen Studien mit dem Präparat ermittelt wurden. Diese Tabelle sollte folgendermaßen aufgebaut sein:

Organsystem-Klasse (z.B. MedDRA SOC Level)	Häufige UAWs, >1/100, < 1/10	Gelegentliche UAWs, >1/1,000, <1/100	Seltene UAWs >1/10,000, <1/1000
---	---------------------------------	---	------------------------------------

Die MedDRA High Level Terms und die speziellen Preferred Term UAWs können in dieser Tabelle verwendet werden. Die unter "selten" einzustufenden UAWs sollten unter den „Klassenwirkungen“ der Estrogene beschrieben werden.

### Brustkrebs<sup>7</sup>

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

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

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

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

In der WHI-Kombi-Studie wurde eine Risikoschätzung von 1,24 (95% KI 1,01-1,54) nach 5,6jähriger Anwendung einer kombinierten Estrogen-Gestagen-HRT (CEE + MPA) für alle Anwenderinnen gegenüber Placebo angegeben.

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

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

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

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

Basierend auf Berechnungen mit den Studiendaten wird geschätzt, dass

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

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

### Endometriumkarzinom<sup>10</sup>

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

Auf die Tabelle folgen die sehr seltenen UAWs (meistens die Wirkungen der Klasse), die alle HRT-Produkte gemeinsam haben, sowie die speziellen Texte, die von der PhVWP oder anderen zuständigen Gruppen erarbeitet wurden.

Beispiel für einen Text, der nach der Tabelle folgt:

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

- Estrogenabhängige gutartige sowie bösartige Neoplasien, z.B. Endometriumkarzinom.
- Venöse Thromboembolie, d.h. Thrombose der tiefen Bein- bzw. Beckenvenen sowie Lungenembolie, tritt bei Anwenderinnen einer HRT häufiger auf als bei Nicht-Anwenderinnen. Weiterführende Informationen im Abschnitt "Gegenanzeigen" und "Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung".
- Myokardinfarkt und Schlaganfall.
- Erkrankung der Gallenblase.
- Haut- und Unterhauterkrankungen: Chloasma, Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura.
- Wahrscheinliche Demenz (siehe Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

## **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

- **Estradiol/Estradiolvalerat:** 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 der Ovarektomie vor (N.B.: Nur für Arzneimittel mit dem Anwendungsgebiet *Prävention einer Osteoporose*).

oder:

**Konjugierte equine Estrogene:** Die Wirkstoffe bestehen in erster Linie aus Sulphateestern des Estron, Equilinsulphaten und  $17\alpha/\beta$ -Estradiol<sup>4</sup>, substituieren den Verlust der Estrogenproduktion bei menopausalen Frauen und mindern die damit verbundenen Beschwerden.

Estrogene beugen dem Verlust an Knochenmasse nach der Menopause oder nach der Ovariectomie vor (N.B.: Nur für Arzneimittel mit dem Anwendungsgebiet *Prävention einer Osteoporose*).

- **Gestagen:**

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.

**Weitere Angaben in diesem Abschnitt sollten sich auf die zugelassenen Indikationen und potenziellen unerwünschten Ereignisse beschränken (siehe unten stehenden Kommentar zu den Lipiden).**

### 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 x Tagen traten bei x% Frauen auf. Die Entzugsblutung begann meistens x Tage vor/nach der letzten Tablette der Gestagenphase. Durchbruch- und/oder Schmierblutungen gab es bei x% Frauen in den ersten drei Monaten der Therapie und bei x% im 10.–12. Monat der Behandlung. Amenorrhoe (keine Blutung oder Schmierblutung) trat bei x% der Zyklen im ersten Behandlungsjahr auf (bei zyklischen oder sequenziellen Präparaten).
  - oder: Amenorrhoe wurde bei x% Frauen im 10.-12. Behandlungsmonat beobachtet. Blutungen oder Schmierblutungen traten bei x% Frauen in den ersten drei Monaten der Behandlung und bei x% im 10.-12. Behandlungsmonat (kontinuierlich kombinierte Produkte) 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 unbehandelten 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- oder sonstigen osteoporotischen Frakturen reduziert. Eine HRT könnte auch Frakturen bei Frauen mit geringer Knochendichte und/oder nachgewiesener Osteoporose vorbeugen, hierfür liegen jedoch nur begrenzte Erkenntnisse vor.
  - Nach ... Behandlungsjahren mit X betrug der Anstieg der Knochendichte (*bone mineral density/BMD*) im Lendenbereich der Wirbelsäule  $x \pm x$  % (Mittel  $\pm$  SD). Der Anteil der Frauen, bei dem die BMD im Lendenbereich im Verlaufe der Behandlung erhalten oder wiederhergestellt werden konnte, betrug x%.
  - X wirkte sich auch auf die BMD der Hüfte aus. Der Anstieg nach ... Jahren betrug  $x\% \pm x\%$  (Mittel  $\pm$  SD) am Oberschenkelhals und  $x \pm x\%$  (Mittel  $\pm$  SD) an der ganzen Hüfte. Der

Anteil der Frauen, bei dem die BMD im Hüftbereich im Verlaufe der Behandlung erhalten oder wiederhergestellt werden konnte, betrug x%.

- Es sollten keine Aussagen zu biochemischen Markern der Knochenresorption und –bildung aufgenommen werden. Die BMD ist besser als Surrogat-Endpunkt für Frakturen geeignet als biochemische Marker.
- Angaben zu Serumlipiden (alle Präparate)  
Angaben zu Lipidveränderungen sollen nicht aufgenommen werden, da sie nicht im Zusammenhang mit den gegenwärtigen HRT-Indikationen stehen. In Anbetracht der Tatsache, dass für eine primäre und sekundäre Prävention koronarer Herzerkrankungen kein Nutzen aufgezeigt werden konnte, ist die klinische Relevanz von Lipidveränderungen nicht bekannt und eine Relevanz für die Arzneimittelsicherheit äußerst fraglich.

### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Siehe Note for Guidance on the SPC.

In diesem Abschnitt sollten für alle HRT-Produkte die Plasmaspiegel  $C_{max}$ ,  $C_{average}$  und  $C_{min}$  (trough) für das Estrogen und Gestagen angegeben werden.

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

Keine speziellen Empfehlungen. Dieser Abschnitt muss der CPMP-Guideline on the Summary of Product Characteristics entsprechen. Nur die für den verschreibenden Arzt relevanten Ergebnisse sind zu nennen. Wenn in Tierversuchen embryotoxische oder andere Wirkungen festgestellt wurden, sollten derartige Beobachtungen hier diskutiert werden und ein Verweis auf Abschnitt 4.6. erfolgen.

## Literatur:

- [1] Santoro et al. Clin Endocrinol Metab 1996;81:1495; Rannevik et al., Maturitas 1995;21:103.
- [2] CPMP Points to Consider on HRT.
- [3] Revised Note für Guidance on the summary of product characteristics, adopted by the CPMP in December 1999.
- [4] SPC wording for medicinal products used in hormone replacement therapy with regard to venous thromboembolism as agreed by the PhVWP in September 2001/September 2002 based on data from the WHI-trial. JAMA 2002; 288: 321-333.
- [5] Heart and Estrogen/progestagen Replacement study (HERS I and II). JAMA 1998;280:605-613/ JAMA 2002;288:48-57; Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomised controlled trial JAMA 2002; 288: 312 –333.  
Post hoc analysis of the Nurses Health Study. Grodstein et al. Circulation 1999; 10: 1-11-1052.  
Herrington et al. NEJM 2000: 343:522-529; Grodstein et al. ANN Intern 2001; 135(1)1-8; Hodis et al. Hormone Therapy and progression of coronary Artery Atherosclerosis in postmenopausal women. NEJM 2003;349:523-545; Manson et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease NEJM 2003;349:523-534; Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women. Lancet 2002; 36:2001-2008; Beral et al. Lancet 2002; 288:321-333.
- [6] Wetterberg et al. Läkartidningen 1995;92:2197-2001; Byrne et al. Postgrad Med J 1976;52:535-538; Haberman et al CMA Journal 1975;113:653-655.
- [7] Collaborative Group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. Lancet 1997;350:1047-1059; Beral et al. Evidence from randomised trial on the long-term effects of hormone replacement therapy. Lancet 2002;360:942-944. Beral et al. Lancet 2002;360:942-944, estimates of absolute excess calculated from data of the WHI-Trial, Writing group of the WHI investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the WHI randomised controlled trial. JAMA 2002;288:321-33; Chlebowski et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the WHI randomised controlled trial JAMA 2003;289:3243-53; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and HRT in the Million Women Study. Lancet 2003;362:419-427.
- [8] Lacey et al. JAMA 2002;288;334-341; Riman et al. LNCI 2002;94:497-504.
- [9] Rapp et al. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomised controlled trial. JAMA 2003; 289(20):2663-2672; Shumaker et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomised controlled trial. JAMA 2003;289(20):265-2662.
- [10] Grady et al. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-Analysis. Obstet Gynecol 1995;85(2):304-313; Progestin addition and reduced risk. Lancet 2002;360:942-944; Evidence from randomised trials on the long term effects on hormone replacement therapy. The Womens Health Initiative Randomised trial. JAMA 2003;290;1739-1748.
- [11] Goodman and Gilman's, The pharmacological basis of Therapeutics, 9<sup>th</sup> edition.

## Anlage 2

# **Deutsche Übersetzung der MRFG Core-SPC für Arzneimittel zur Hormonsubstitutionstherapie: Gebrauchsinformation Mai 2004**

Erläuterungen: Für die Hinweise, die in der Core-SPC zu verschiedenen Produkten gegeben werden, verweisen wir auf die Übersetzung für die Fachinformation. Dieser Text enthält nur die deutschen Textvorgaben für die Gebrauchsinformation.

## **Anwendungsgebiete**

*/.../* wird angewendet:

- zur Hormonersatzbehandlung bei Beschwerden durch einen Mangel an dem weiblichen Geschlechtshormon Estrogen bei Frauen nach der letzten Periodenblutung (Menopause);  
*(ggf. „Zur Hormonersatzbehandlung bei Beschwerden durch einen Mangel an dem weiblichen Geschlechtshormon Estrogen bei Frauen während und nach den Wechseljahren, d.h. nach der letzten Periodenblutung (Menopause)“, sofern in der FI auch perimenopausale Frauen im Anwendungsgebiet eingeschlossen sind.)*
- Zur Vorbeugung einer Osteoporose (Knochenschwund) bei Frauen nach der letzten Periodenblutung, bei denen ein hohes Risiko für zukünftige Knochenbrüche besteht und die andere zu diesem Zweck angewendete Arzneimittel nicht vertragen haben oder nicht anwenden dürfen.  
Ihr Arzt sollte verfügbare Behandlungsmöglichkeiten mit Ihnen besprechen.

*Ggf. zusätzlich, sofern in FI enthalten:* Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung von Frauen über 65 Jahren vor.

*Ggf. weitere Anwendungsgebiete, sofern in FI enthalten.*

## **Was müssen Sie vor der Einnahme von /.../ beachten?**

***/.../ darf nicht eingenommen werden bei:***

- bekanntem bestehenden oder früher aufgetretenem Brustkrebs bzw. einem entsprechenden Verdacht;
- bekannten anderen Tumoren, deren Wachstum durch Zufuhr bestimmter weiblicher Geschlechtshormone (Estrogene) angeregt wird (v.a. Krebs der Gebärmutter Schleimhaut) oder einem entsprechenden Verdacht;
- Blutungen aus der Scheide, deren Ursache vom Arzt nicht geklärt ist;
- unbehandelter übermäßiger Verdickung der Gebärmutter Schleimhaut (Endometriumhyperplasie);
- bestehenden oder früher aufgetretenen venösen thromboembolischen Erkrankungen (Blutgerinnselbildung in den tiefen Venen, Lungenembolie);
- bestehenden oder erst kurze Zeit zurückliegenden arteriellen thromboembolischen Erkrankungen (Blutgerinnselbildung in den Arterien), v.a. anfallsartig auftretende Brustschmerzen mit Brustenge (Angina pectoris), Herzinfarkt;
- akuter Lebererkrankung oder zurückliegenden Lebererkrankungen, solange sich wichtige Leberwerte nicht normalisiert haben;
- bekannter Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem Hilfsstoff;
- Porphyrie (Stoffwechselerkrankung mit Störung der Bildung des roten Blutfarbstoffes).

## **Besondere Vorsicht bei der Einnahme von /.../ ist erforderlich**

Die Einnahme von /.../ sollte nur zur Behandlung solcher Beschwerden begonnen werden, welche die Lebensqualität beeinträchtigen. In jedem Fall sollte Ihr Arzt mindestens einmal jährlich eine sorgfältige Abschätzung von Nutzen und Risiken der Behandlung vornehmen. Die Behandlung sollte nur so lange fortgeführt werden, wie der Nutzen die Risiken überwiegt.

#### Medizinische Untersuchung/Kontrolluntersuchungen:

Vor Beginn bzw. Wiederaufnahme einer Hormonersatztherapie sollte eine vollständige Erfassung aller wichtigen Krankheiten in Ihrer Vorgeschichte sowie bei nahen Verwandten durchgeführt werden. Die ärztliche Untersuchung (einschließlich Unterleib und Brust) sollte sich an dieser Erfassung der Krankengeschichten sowie den Gegenanzeigen und Warnhinweisen für dieses Arzneimittel orientieren. Während der Behandlung sollten regelmäßige Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden, die sich in Häufigkeit und Art nach Ihrer persönlichen Gesundheitssituation richten. Ihr Arzt sollte Ihnen erläutern, welche Veränderungen Ihrer Brüste Sie ihm mitteilen müssen. Die Untersuchungen, u.a. Röntgenaufnahmen der Brüste (Mammographie), sollten entsprechend der gegenwärtig üblichen Vorsorgepraxis und vor dem Hintergrund Ihrer persönlichen Gesundheitssituation durchgeführt werden.

#### Situationen, die eine besondere ärztliche Überwachung erfordern

Eine engmaschige Überwachung Ihres Gesundheitszustandes ist erforderlich, wenn bei Ihnen eine der folgenden Situationen oder 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 Erkrankungen im Laufe der aktuellen Hormonersatztherapie mit /.../ auftritt bzw. sich verschlechtert  
Folgende Erkrankungen bzw. Risikofaktoren sind zu beachten:

- gutartige Geschwulst in der Muskelschicht der Gebärmutter (Uterusmyom) oder Ansiedlung von Gebärmutter Schleimhaut außerhalb der Gebärmutter (Endometriose);
- in der Vergangenheit aufgetretene Blutgerinnsel in den Gefäßen (Thromboembolien) oder entsprechende Risikofaktoren hierfür (siehe unten);
- Risikofaktoren für estrogenabhängige Krebserkrankungen, z.B. Auftreten von Brustkrebs bei nahen Blutsverwandten (z.B. Mutter, Großmutter, Schwestern);
- Bluthochdruck;
- Lebererkrankungen (z.B. gutartige Lebergeschwulst - Leberadenom);
- Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus) mit oder ohne Beteiligung der Gefäße;
- Gallensteinerkrankungen;
- Migräne oder (schwere) Kopfschmerzen;
- Schmetterlingsflechte (Systemischer Lupus erythematodes, eine bestimmte Autoimmunerkrankung);
- übermäßige Verdickung der Gebärmutter Schleimhaut (Endometriumhyperplasie) in der Vorgeschichte;
- Krampfanfälle (Epilepsie);
- Asthma;
- Versteifung der Verbindungen zwischen den Gehörknöchelchen (Otosklerose);

#### Gründe für einen sofortigen Therapieabbruch:

Die Therapie muss bei Auftreten von Gegenanzeigen sowie in den folgenden Situationen abgebrochen werden:

- Gelbsucht oder Verschlechterung der Leberfunktion;
- deutliche Erhöhung des Blutdrucks;
- neues Auftreten migräneartiger Kopfschmerzen;
- Schwangerschaft.

### Übermäßige Verdickung der Gebärmutterschleimhaut (Endometriumhyperplasie)

Bei Frauen mit Gebärmutter wurde festgestellt, dass das Risiko einer Endometriumhyperplasie (übermäßige Verdickung der Gebärmutterschleimhaut) und eines Endometriumkarzinoms (Krebs der Gebärmutterschleimhaut) erhöht ist, wenn Estrogene alleine (Estrogen-Monotherapie), d.h. ohne zusätzliche Gabe eines Gelbkörperhormons (Gestagen), angewendet werden. Mit zunehmender Dauer einer solchen Estrogen-Monotherapie erhöht sich dieses Risiko.

Daten aus Studien besagen, dass bei etwa 5 von 1.000 Frauen, die keine Hormonersatztherapie anwenden, zwischen ihrem 50. und 65. Lebensjahr ein Endometriumkarzinom festgestellt wird. Bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie erhöht sich das Risiko in Abhängigkeit von der Dauer der Behandlung und der Estrogendosis um das 2- bis 12fache gegenüber Nichtanwenderinnen. Bei Frauen mit Gebärmutter wird dieses Risiko durch die zusätzliche Einnahme eines Gestagens zu dem Estrogen (pro Zyklus mindestens 12 Tage lang) weitgehend vermindert.

In den ersten Monaten einer Hormonersatztherapie können Durchbruchs- und Schmierblutungen auftreten. Wenn solche Blutungen über die ersten Behandlungsmonate hinausgehen, erst nach einer längeren Behandlungszeit einsetzen oder diese nach Beendigung der Hormonersatztherapie anhalten, sollten Sie so schnell wie möglich Ihren Arzt aufsuchen, um die Ursache der Blutungen feststellen zu lassen. Ggf. muss durch Beurteilung einer Gewebeprobe der Gebärmutterschleimhaut eine bösartige Geschwulst ausgeschlossen werden

#### *Zusätzlicher Warnhinweis für die Gebrauchsinformation von Estrogenmonoprodukten:*

Ungehinderte Estrogenstimulation kann zu einer bösartigen Umwandlung von noch bestehenden Endometrioseherden (Ansiedlung von Gebärmutterschleimhaut außerhalb der Gebärmutter) führen. Daher sollte in Fällen, in denen auf Grund einer Endometriose eine Gebärmutterentfernung vorgenommen wurde, die Gabe eines Gelbkörperhormons zusätzlich zur Estrogensatzbehandlung in Erwägung gezogen werden, wenn noch Herde von Gebärmutterschleimhaut vorhanden sind.

### Brustkrebs

In verschiedenen Studien wurde bei Frauen, die im Rahmen einer Hormonersatztherapie über mehrere Jahre Estrogene, Estrogen-Gestagen-Kombinationen oder Tibolon angewendet hatten, ein erhöhtes Brustkrebsrisiko festgestellt. Dieses erhöhte Risiko zeigte sich für alle Formen einer Hormonersatztherapie nach einigen Anwendungsjahren. Es steigt mit zunehmender Behandlungsdauer an, kehrt jedoch einige (spätestens fünf) Jahre nach Beendigung der Behandlung auf das altersentsprechende Grundrisiko zurück.

Das Risiko einer Brustkrebserkrankung ist größer, wenn Frauen ein Kombinationspräparat, bestehend aus einem Estrogen und einem Gestagen, zur Hormonersatztherapie anwenden, und zwar unabhängig von der Art des Gestagens und der Weise, wie es mit dem Estrogen kombiniert wird (kontinuierlich oder sequenziell). Es gibt keinen Unterschied im Risiko hinsichtlich der verschiedenen Anwendungsarten (z. B. als Tablette oder Pflaster).

Es gibt Hinweise, dass die Brusttumore bei Frauen, die eine bestimmte Kombination aus einem Estrogen und einem Gestagen (konjugierte equine Estrogene fortlaufend kombiniert mit Medroxyprogesteronacetat) anwenden, etwas größer sind und häufiger Tochtergeschwülste in den benachbarten Lymphknoten ausgebildet haben als die Brusttumore unbehandelter Frauen.

Die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle ist im Altersbereich zwischen 45 und 65 Jahren weitgehend unabhängig vom Alter der Frauen bei Beginn der Hormonersatztherapie.

In einer „Million Women Study“ genannten Studie wurde der Einfluss verschiedener Präparate zur Hormonersatztherapie auf das Brustkrebsrisiko untersucht. Berechnet auf 1.000 Frauen besagen die Ergebnisse Folgendes:

Betrachtet man 1.000 Frauen die keine Hormone angewendet haben, so wird im Durchschnitt bei 32 Frauen zwischen ihrem 50. und 64. Lebensjahr ein Brustkrebs festgestellt werden.

Bei 1.000 Frauen, die nur mit einem Estrogen (d.h. ohne Gestagen) behandelt wurden, wurden im entsprechenden Altersabschnitt im Durchschnitt

- nach 5jähriger Therapie 1,5 zusätzliche Brustkrebsfälle
- und nach 10jähriger Therapie 5 zusätzliche Brustkrebsfälle festgestellt.

Bei 1.000 Frauen, die mit einer Kombinationstherapie (d.h. Estrogen und Gestagen) behandelt wurden, wurden im entsprechenden Altersabschnitt im Durchschnitt

- nach 5jähriger Therapie 6 zusätzliche Brustkrebsfälle
- und nach 10jähriger Therapie 19 zusätzliche Brustkrebsfälle festgestellt.

Laut Schätzung der so genannten „WHI-Studie“ (mit Estrogen-Gestagen-Kombinationsarzneimitteln) ergeben sich folgende Berechnungen des Brustkrebsrisikos:

Von 1.000 Frauen der Altersgruppe 50-79 Jahre, die keine Hormonersatztherapie erhalten hatten, wurde innerhalb von 5 Jahren bei 16 Frauen Brustkrebs festgestellt.

Bei 1.000 Frauen, die mit einer Kombination aus Estrogen und Gestagen behandelt wurden, traten innerhalb von 5 Jahren 4 zusätzliche Fälle von Brustkrebs auf.

Die Hormonersatztherapie, insbesondere die Kombination aus Estrogenen und Gestagenen, verringert die Durchlässigkeit des Brustdrüsengewebes für Röntgenstrahlen. Dadurch kann der Nachweis eines Brustkrebses bei Untersuchung der Brust mit Röntgenstrahlen (Mammographie) erschwert werden.

### Venöse Thromboembolie

Die Anwendung von Arzneimitteln zum Hormonersatz ist im Vergleich zur Nichtanwendung mit einem zwei- bis dreifach erhöhten Risiko für Verschlüsse der tiefen Venen durch Blutgerinnsel (Thrombosen) verbunden, die sich unter Umständen lösen und in die Lunge gelangen können (Lungenembolie). Thrombosen und Lungenembolie werden als venöse thromboembolische Erkrankungen bezeichnet. Das Risiko für das Auftreten venöser thromboembolischer Erkrankungen ist insbesondere im ersten Jahr der Hormonersatzbehandlung erhöht.

Die Auswertung neuerer Studien, die das Risiko für solche thromboembolische Erkrankungen untersuchten, führten zu folgenden Ergebnissen:

Alle Frauen haben ein altersabhängiges Grundrisiko, eine venöse thromboembolische Erkrankung zu erleiden. Innerhalb von 5 Jahren erkranken daran etwa 3 von 1.000 Frauen im Alter von 50 - 59 Jahren, die keine Hormone anwenden. Bei Frauen dieser Altersgruppe, die Hormone anwenden, sind es etwa 7 von 1.000 Frauen, d.h. es ist mit 4 zusätzlichen Fällen zu rechnen.

Unter Frauen im Alter von 60 - 69 Jahren, die keine Hormone anwenden, erleiden innerhalb von 5 Jahren 8 von 1.000 Frauen eine venöse thromboembolische Erkrankung. Bei 1.000 Frauen der gleichen Altersgruppe, die Hormone anwenden, ist mit etwa 17 Fällen zu rechnen, d.h. es treten etwa 9 zusätzliche Fälle auf.

Allgemein anerkannte Risikofaktoren für die Entwicklung venöser thromboembolischer Erkrankungen sind:

- venöse thromboembolische Erkrankungen in der eigenen Krankheitsgeschichte bzw. eine entsprechende familiäre Belastung;
- erhebliches Übergewicht (so genannter „Body Mass Index“ (BMI) über 30 kg/m<sup>2</sup>);
- Schmetterlingsflechte (systemischer Lupus erythematodes, eine bestimmte Autoimmunerkrankung).

Über die Bedeutung von Krampfadern (Varizen) für das Auftreten einer venösen thromboembolischen Erkrankung besteht keine einheitliche Meinung.

Patientinnen mit venösen thromboembolischen Erkrankungen in der Vorgeschichte oder bekannter Neigung zur Bildung von inneren Blutgerinnseln (Thrombosen) haben ein erhöhtes Risiko, eine solche Erkrankung erneut zu erleiden. Eine Hormonersatztherapie kann dieses Risiko erhöhen. Wenn bei Ihnen oder Ihren nahen Blutsverwandten Blutgerinnsel bzw. deren Verschleppung im Blutstrom (venöse thromboembolische Erkrankungen) oder wiederholte spontane Fehlgeburten aufgetreten sind, sollte geklärt werden, ob eine Neigung zu venösen thromboembolischen Erkrankungen vorliegt. Bis dahin bzw. bis zum Beginn einer Behandlung mit Mitteln zur Hemmung der Blutgerinnung dürfen Sie keine Hormonersatzpräparate anwenden. Sollten Sie bereits mit Gerinnungshemmern behandelt werden, sollte Ihr Arzt Nutzen und Risiko einer Hormonersatztherapie sorgfältig gegeneinander abwägen.

Das Risiko für venöse thromboembolische Erkrankungen kann bei längerer Ruhigstellung (z. B. Bettlägerigkeit, Bein im Gipsverband) sowie schwereren Verletzungen oder größeren Operationen vorübergehend erhöht sein. Bei Patientinnen, die eine Hormonersatztherapie durchführen, sollten wie bei allen Patienten nach erfolgten Operationen, die Vorsorgemaßnahmen zur Verhinderung einer venösen thromboembolischen Erkrankung äußerst genau eingehalten werden.

Wenn bei Ihnen eine Operation geplant ist, informieren Sie Ihren Arzt. Wenn nach einer vorgesehenen Operation, vor allem bei Eingriffen in der Bauchregion oder orthopädischen Operationen an den Beinen, mit einer längeren Ruhigstellung zu rechnen ist, sollte erwogen werden, ob eine Unterbrechung der Hormonersatztherapie 4 bis 6 Wochen vor dem Eingriff möglich ist. Die Behandlung sollte ggf. erst wieder aufgenommen werden, wenn Ihre Bewegungsfähigkeit vollständig wiederhergestellt ist.

Falls bei Ihnen nach Beginn der Hormonersatztherapie Anzeichen einer venösen thromboembolischen Erkrankung auftreten bzw. ein Verdacht darauf besteht, muss die Behandlung mit /.../ sofort abgebrochen werden. Wenn Sie bei sich mögliche Anzeichen für eine venöse thromboembolische Erkrankung bemerken (schmerzhafte Schwellung eines Beins, plötzlicher Schmerz im Brustkorb, Atemnot), müssen Sie umgehend Kontakt mit einem Arzt aufnehmen.

### Erkrankung der Herzkranzgefäße

Aus großen klinischen Studien gibt es keine Hinweise auf einen Nutzen in Bezug auf Erkrankungen der Herzkranzgefäße durch Anwendung von Arzneimitteln zur Hormonersatztherapie mit einer bestimmten Wirkstoffkombination (konjugierte Estrogene, fortlaufend kombiniert mit Medroxyprogesteronacetat). Zwei große klinische Studien zeigten ein möglicherweise erhöhtes Risiko für Erkrankungen der Herzkranzgefäße im ersten Jahr der Anwendung und insgesamt keinen Nutzen. Für andere Arzneimittel zur Hormonersatztherapie mit anderen Wirkstoffen [ggf. als <Arzneimittelbezeichnung>] gibt es derzeit keine großen klinischen Studien, in denen die Wirkungen auf Erkrankungen der Herzkranzgefäße untersucht wurden.

*Abweichend von der Core-SPC ist der nachfolgende Satz gem. Bescheid vom 13.08.2003 nicht für national zugelassene Arzneimittel zu übernehmen:*

Daher ist es unklar, ob diese Ergebnisse auch für andere Arzneimittel zur Hormonersatztherapie gelten.

### Schlaganfall

In einer großen klinischen Studie (WHI-Kombi-Studie) wurde ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle bei gesunden Frauen während einer Behandlung mit einer bestimmten Wirkstoffkombination (konjugierte Estrogene, fortlaufend kombiniert mit Medroxyprogesteronacetat) [ggf. eine solche Kombination enthält auch <Arzneimittelbezeichnung>] gefunden.

Demnach erleiden etwa 3 von 1.000 Frauen im Alter von 50 bis 59 Jahren, die keine Hormone anwenden, einen Schlaganfall innerhalb einer Zeitspanne von 5 Jahren bzw. etwa 11 von 1.000 Frauen im Alter von 60 bis 69 Jahren. Bei Frauen im Alter von 50 bis 59 Jahren, die diese Arzneimittel anwenden, tritt etwa 1 zusätzlicher Schlaganfall pro 1.000 Frauen auf. Bei Frauen im Alter von 60 bis 69 Jahren, die diese Arzneimittel anwenden, sind es etwa 4 zusätzliche Fälle pro 1.000 Frauen.

*Abweichend von der Core-SPC ist der nachfolgende Satz gem. Bescheid vom 13.08.2003 nicht für national zugelassene Arzneimittel zu übernehmen:*

Es ist nicht bekannt, ob dieses erhöhte Risiko auch auf andere Arzneimittel zur Hormonersatztherapie zutrifft.

### Eierstockkrebs

Es liegen Hinweise aus einigen epidemiologischen Studien vor, dass eine Langzeitbehandlung über mindestens 5 bis 10 Jahre mit Estrogen allein (d.h. ohne Zusatz von Gestagen) bei Frauen mit entfernter Gebärmutter mit einem erhöhten Risiko für einen Eierstockkrebs verbunden ist. Ob dieses Risiko auch besteht, wenn zusätzlich zu dem Estrogen ein Gestagen angewendet wird, ist nicht geklärt.

### Sonstige Erkrankungszustände

- Patientinnen mit eingeschränkter Funktion der Niere oder des Herzens

Estrogene können eine Flüssigkeitsansammlung im Körper bewirken; daher sollten Sie, wenn bei Ihnen Herz- oder Nierenfunktionsstörungen vorliegen, sorgfältig beobachtet werden. Wenn Sie an einer schwerem Nierenfunktionsstörung leiden, sollten Sie engmaschig überwacht werden, weil ein Anstieg der im Blut zirkulierenden Estrogene zu erwarten ist.

- Patientinnen mit einer bestimmten Fettstoffwechselstörung (Hypertriglyceridämie)

Wenn bei Ihnen bestimmte Blutfettwerte (Triglyceride) erhöht sind, sollten Ihre Blutfettwerte während der Behandlung mit /.../ engmaschig überwacht werden, weil im Zusammenhang mit einer Estrogen-therapie in seltenen Fällen von einem starken Triglyzeridanstieg im Blut mit einer nachfolgenden Entzündung der Bauchspeicheldrüse berichtet wurde.

- Einfluss von /.../ auf die Laborparameter der Schilddrüse, der Geschlechtshormone und von Kortikosteroiden

Estrogene können die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen (z.B. Schilddrüsentests; Spiegel von Geschlechtshormon-bindendem Protein und Kortikoid-bindendem Protein). Wenn bei Ihnen ein solcher Test durchgeführt werden soll, informieren Sie den verantwortlichen Arzt darüber, dass Sie eine Hormonersatztherapie anwenden. Die Konzentrationen der Hormone, die in den o.g. Tests untersucht werden und die für die Hormonwirkung verantwortlich sind, bleiben dabei unverändert. D.h., Sie müssen nicht mit Symptomen wie z.B. bei einer Schilddrüsenunterfunktion rechnen. Die Konzentration bestimmter Eiweißstoffe im Blut (Angiotensinogen/Renin-Substrat,  $\alpha_1$ -Antitrypsin und Coeruloplasmin) kann verändert sein.

### Hirnleistungsstörung (Demenz)

Es ist nicht schlüssig nachgewiesen, dass sich durch eine Hormonersatztherapie die geistigen Fähigkeiten (Gedächtnis, Wahrnehmung, Denken, Lernen, Urteilungsvermögen, Erinnerung etc.) verbessern. Aus einer großen Studie gibt es Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für eine Hirnleistungsstörung („wahrscheinliche Demenz“) bei Frauen, die nach dem 65. Lebensjahr eine

Hormonersatztherapie mit einer bestimmten Wirkstoffkombination (konjugierte equine Estrogene, fortlaufend kombiniert mit Medroxyprogesteronacetat) begonnen haben. Es ist nicht bekannt, ob diese Erkenntnisse auch für jüngere Frauen nach der letzten Regelblutung bzw. andere Hormonersatztherapie-Präparate gelten.

### **Was müssen Sie in der Schwangerschaft und der Stillzeit beachten?**

#### 1. Estrogenmonotherapie (2 Möglichkeiten)

- *Indikation für Frauen ohne Uterus*  
s. Hinweise für die Fachinformation
- *Indikation für Frauen mit Uterus*  
Sie dürfen /.../ in der Schwangerschaft nicht anwenden. Wenn Sie während der Behandlung mit /.../ schwanger werden, sollte die Behandlung sofort abgebrochen werden.  
Die meisten Beobachtungsstudien, die hinsichtlich einer unbeabsichtigten Aussetzung des Fötus gegenüber Estrogenen von Bedeutung sind, zeigten beim Fötus keine Missbildungen oder Giftwirkungen.

#### 2. Estrogen/Gestagen-Präparate (4 Möglichkeiten)

- *Bekanntes Gestagen (d.h. Daten zur Humanexposition in der Schwangerschaft liegen vor), keine besondere Wirkung*  
s. Hinweise für die Fachinformation
- *Bekanntes Gestagen (d.h. Daten zur Humanexposition in der Schwangerschaft liegen vor), besondere Wirkung*  
s. Hinweise für die Fachinformation
- *Neues Gestagen oder Gestagen ohne Daten vom Menschen; keine relevanten Wirkungen in Tierversuchen*  
s. Hinweise für die Fachinformation
- *Neues Gestagen oder Gestagen ohne Daten vom Menschen; potentiell relevante Wirkungen in Tierversuchen*  
s. Hinweise für die Fachinformation

#### Stillzeit:

Sie dürfen /.../ in der Stillzeit nicht einnehmen.

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln**

Der folgende Abschnitt ist als Muster zu verstehen, der geändert werden kann, ... s. Hinweise für die Fachinformation.

Die Wirkungen von /.../ können bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel abgeschwächt werden. Dazu zählen z.B. Arzneimittel, die eingesetzt werden bei

- Krampfanfällen (Epilepsie; z.B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin),
- Infektionskrankheiten (z.B. die Tuberkolosemittel Rifampicin und Rifabutin),
- HIV-Infektionen (z.B. Nevirapin, Efavirenz, Ritonavir und Nelfinavir),

Auch pflanzliche Zubereitungen, die Johanniskraut enthalten, können die Wirkungen von /.../ abschwächen. [Bei transdermalen Produkten kann Folgendes ergänzt werden: Die Wirkstoffe von /.../ werden über die Haut aufgenommen. Möglicherweise werden Hormone, die über die Haut aufgenommen werden, weniger stark als in Tablettenform eingenommene Hormone durch gleichzeitig angewendete andere Arzneimittel in ihrer Wirkung beeinträchtigt.]

Eine abgeschwächte Wirkung von Estrogenen kann zu Blutungsstörungen führen.

### **WIE IST /./ EINZUNEHMEN?**

*Die Anwendungsart ist so kurz wie möglich zu beschreiben, s. Hinweise für die Fachinformation:*

Zu Beginn und bei der Fortführung der Behandlung von Estrogenmangelbeschwerden wird Ihr Arzt Ihnen die niedrigste wirksame Dosis verordnen und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich halten.

*Nur für Estrogenmonoprodukte:*

Bei Frauen, deren Gebärmutter entfernt wurde, wird der Zusatz eines Gestagens nicht empfohlen, außer in den Fällen, in denen Ansiedlungen von Gebärmutterschleimhaut außerhalb der Gebärmutter (Endometriose) diagnostiziert wurde.

### **WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?**

*Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrundegelegt:*

<b>Sehr häufig:</b> mehr als 1 von 10 Behandelten	<b>Häufig:</b> weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
<b>Gelegentlich:</b> weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1.000 Behandelten	<b>Selten:</b> weniger als 1 von 1.000, aber mehr als 1 von 10.000 Behandelten
<b>Sehr selten:</b> weniger als 1 von 10.000 Behandelten, einschließlich Einzelfälle	

Brustkrebs (siehe Abschnitt „Besondere Vorsicht bei der Einnahme von /./ ist erforderlich“).

Krebs der Gebärmutterschleimhaut (Endometriumkarzinom) (siehe Abschnitt „Besondere Vorsicht bei der Einnahme von /./ ist erforderlich“).

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

- Estrogenabhängige gutartige Geschwulste sowie bösartige Tumoren, insbesondere Krebs der Gebärmutterschleimhaut.
- Venöse thromboembolische Ereignisse, d.h. Verschlüsse der tiefen Bein- bzw. Beckenvenen durch Blutgerinnsel (Thrombosen) sowie Lungenembolien. Diese treten bei Anwenderinnen von Arzneimitteln zum Hormonersatz häufiger auf als bei Nichtanwenderinnen. Für weitere Informationen siehe Abschnitt "Was müssen Sie vor der Einnahme von /./ beachten?"
- Herzinfarkt und Schlaganfall
- Erkrankungen der Gallenblase
- Bräunliche Hautpigmentierungen (Chloasma), verschiedene Hautkrankheiten mit Blasen- und Knötchenbildung oder -Einblutungen in die Haut (Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura).
- Hirnleistungsstörung (siehe Abschnitt „Besondere Vorsicht bei der Einnahme von /./ ist erforderlich“).