Parapanol 2 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält 2 mg Estradiol (als Estradiolhemihydrat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 61,8 mg Lactosemonohydrat und Sunsetgelb (Farbstoff, E110)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Orange, runde Tablette, bikonvex mit der Gravur „02“ auf einer Seite

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hormonersatztherapie (HRT) zur Behandlung von Östrogenmangelsymptomen bei post- und perimenopausalen Frauen (siehe Abschnitt 4.4).

Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen, die ein hohes Risiko zukünftiger Frakturen haben und die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen, zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen (Siehe auch Abschnitt 4.4).

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Es wird eine Filmtablette pro Tag eingenommen. Bei hysterektomierten Frauen ist eine kontinuierliche Einnahme von Parapanol 2 mg-Filmtabletten möglich. Bei Frauen mit intaktem Uterus sollte über 12 – 14 Tage pro Zyklus zusätzlich ein Progestogen verabreicht werden, um einer östrogenstimulierten Hyperplasie des Endometriums vorzubeugen. Eine zusätzliche Gabe von Progestogen bei hysterektomierten Frauen wird nicht empfohlen, außer in Fällen in denen eine Endometriose im Vorfeld diagnostiziert wurde.

Bei Frauen mit gesicherter Amenorrhoe oder Frauen, bei denen große Zeitabstände zwischen spontanen Regelblutungen liegen, kann die Therapie jederzeit eingeleitet werden. Bei Patientinnen mit noch vorhandener Menstruation wird empfohlen, die Therapie am ersten Tag der Regelblutung zu beginnen. Patientinnen, die von einem zyklischen oder kontinuierlichen Sequenzpräparat umgestellt werden, sollten zunächst den Zyklus abschließen und dann ohne Behandlungsunterbrechung auf Parapanol 2 mg-Filmtabletten umgestellt werden. Patientinnen, die von einem kontinuierlichen Kombinationspräparat umgestellt werden, können mit der Therapie jederzeit nach gesicherter Feststellung der Amenorrhoe oder andernfalls am ersten Tag der Regelblutung beginnen.

Parapanol-Filmtabletten sind in zwei Dosierungstärken erhältlich: Parapanol 1 mg-Filmtabletten (die Filmtabletten enthalten 1 mg Estradiol) und Parapanol 2 mg (die Filmtabletten enthalten 2 mg Estradiol). Für den Beginn und die Fortsetzung einer Behandlung post- und perimenopausaler Symptome sollte die niedrigste wirksame Dosis für die kürzest mögliche Dauer angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4). Parapanol 1 mg ist nicht zur Osteoporoseprophylaxe angezeigt.

Ausgelassene oder zusätzliche Einnahme von Tabletten: Wurde die Einnahme einer Tablette ausgelassen, so sollte diese Tablette innerhalb von 12 Stunden nach dem normalerweise vorgesehenen Zeitpunkt eingenommen werden. Andernfalls ist diese Tablette zu verwerfen und die regelmäßige Tabletteneinnahme am nächsten Tag wieder aufzunehmen. Eine vergessene Einnahme kann bei nicht-hysterektomierten Frauen zu Durchbruch- oder Schmierblutungen führen. Bei unbeabsichtigter Einnahme einer zusätzlichen Tablette sollte die regelmäßige Tabletteneinnahme am nächsten Tag fortgesetzt werden.

Ältere Personen

Es gibt keine speziellen Dosierungsvorschriften für ältere Patientinnen.

Kinder

Das Präparat darf nicht bei Kindern angewendet werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht;
- bestehendeodervermuteteestrogenabhängigemaligneTumoren(z.B. Endometriumkarzinom);
- diagnostisch nicht abgeklärte Genitalblutung;
- unbehandelte Endometriumhyperplasie;
- vorangegangene idiopathischeoderbestehendevenöseThromboembolie (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie);
- bestehende thrombophile Erkrankungen (Protein C-, Protein S- oder Antithrombin- Mangel, siehe auch Abschnitt 4.4)
- bestehende oder erst kurze Zeit zurückliegende arterielle thromboembolische Erkrankungen (vor allem Angina pectoris, Myokardinfarkt);

- akute Lebererkrankung oder Lebererkrankung in der Anamnese, solange sich die Leberfunktionswerte noch nicht normalisiert haben;
- bekannte Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Porphyrie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zur Behandlung postmenopausaler Symptome sollte eine HRT nur bei Symptomen begonnen werden, welche die Lebensqualität beeinträchtigen. Nutzen und Risiken sollten in jedem Einzelfall mindestens jährlich sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Eine HRT sollte nur so lange fortgeführt werden, wie der Nutzen die Risiken überwiegt.

Es liegen nur begrenzte Daten zur Bewertung der Risiken einer HRT bei vorzeitiger Menopause vor. Da jedoch das absolute Risiko bei jüngeren Frauen niedriger ist, könnte das Nutzen-Risiko- Verhältnis bei jüngeren Frauen günstiger sein als bei älteren.

Medizinische Untersuchung/Kontrolluntersuchungen

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

Situationen, die eine Überwachung erfordern

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

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

Gründe für einen sofortigen Therapieabbruch:

DieTherapieistbeiVorliegeneinerKontraindikationsowieindenfolgenden Situationen abzubrechen:

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

Endometriumhyperplasie und Karzinom

Bei Frauen mit intaktem Uterus ist das Risiko für Endometriumhyperplasie und -karzinom bei längerfristiger Estrogen-Monotherapie erhöht. Der berichtete Anstieg des Risikos für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie schwankt zwischen einer zweifachen bis zu einer zwölffachen Zunahme, verglichen mit Frauen ohne HRT, abhängig von der Dauer der Anwendung und der Höhe der Estrogendosis (siehe Abschnitt 4.8). Nach Beendigung der Behandlung kann das Risiko für mindestens 10 Jahre erhöht bleiben.

Die zusätzliche zyklische Gabe eines Gestagens für die Dauer von mindestens 12 Tagen pro Monat bzw. pro 28-Tage-Zyklus oder die kontinuierliche kombinierte Estrogen- Gestagen- Behandlung von Frauen mit intaktem Uterus kompensiert das zusätzliche Risiko, das von der Estrogen-Monotherapie ausgeht.

Durchbruch- und Schmierblutungen können während der ersten Monate der Behandlung auftreten. Wenn solche Blutungen einige Zeit später im Verlauf der Therapie auftreten oder nach Therapieende anhalten,

muss die Ursache ermittelt und u.U. eine Biopsie des Endometriums durchgeführt werden, um eine maligne Erkrankung des Endometriums auszuschließen.
Ungehinderte Estrogenstimulation kann zu einer prämalignen oder malignen Transformation residualer Endometrioseherde führen. Daher sollte in Betracht gezogen werden, in den Fällen ein Gestagen zusätzlich zur Estrogensubstitutionstherapie zu geben, in denen auf Grund einer Endometriose eine Hysterektomie vorgenommen wurde und bei denen eine residuale Endometriose vorliegt.

Brustkrebs

Die vorliegenden Erkenntnisse weisen auf ein insgesamt erhöhtes, von der Anwendungsdauer abhängiges Brustkrebsrisiko für Frauen hin, die Estrogen-Gestagen- Kombinationen anwenden. Möglicherweise gilt dies auch für eine HRT mit Estrogen- Monopräparaten.

Kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie

- In einer randomisierten placebokontrollierten Studie, der Women's Health Initiative study (WHI- Studie), und in epidemiologischen Studien ergab sich übereinstimmend ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen, die im Rahmen einer HRT Estrogen-Gestagen- Kombinationen angewendet haben. Das erhöhte Risiko zeigte sich nach etwa drei Jahren (siehe Abschnitt 4.8).

Estrogen-Monotherapie

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

Das erhöhte Risiko zeigt sich nach einigen Anwendungsjahren, kehrt jedoch einige (spätestens fünf) Jahre nach Behandlungsende wieder auf das altersentsprechende Grundrisiko zurück.
Eine HRT, insbesondere eine kombinierte Behandlung mit Estrogenen und Gestagenen, führt zu einer erhöhten Brustdichte in der Mammographie, was sich nachteilig auf die radiologische Brustkrebsdiagnostik auswirken kann.

Ovarialkarzinom

Das Ovarialkarzinom ist viel seltener als Brustkrebs. Die Langzeitanwendung (mindestens 5 -
10 Jahre) von Estrogen-Monoarzneimitteln zur Hormonsubstitutionstherapie ist mit einem leicht erhöhten Ovarialkarzinom-Risiko verbunden (siehe Abschnitt 4.8). Einige Studien einschließlich der WHI- Studie deuten darauf hin, dass das entsprechende Risiko unter der Langzeitanwendung einer kombinierten HRT vergleichbar oder geringfügig geringer ist (siehe Abschnitt 4.8).

Venöse Thromboembolie

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

Koronare Herzkrankheit (KHK)

- Es gibt keine Hinweise aus randomisierten kontrollierten Studien, dass eine kombinierte HRT mit Estrogen und Gestagen oder eine Estrogen-Monotherapie Frauen vor einem Myokardinfarkt schützt, unab-

hängig davon, ob bei ihnen eine koronare Herzkrankheit vorliegt oder nicht.

Kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie:

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

Estrogen-Monotherapie:

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

Schlaganfall

Die kombinierte Behandlung mit Estrogen und Gestagen und die Estrogen-Monotherapie sind mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten Schlaganfallrisiko verbunden. Das relative Risiko ist unabhängig vom Alter und der Zeitspanne, die seit der Menopause vergangen ist. Da allerdings das Grundrisiko, einen Schlaganfall zu erleiden, in hohem Maß altersabhängig ist, nimmt das Gesamtrisiko eines Schlaganfalls für Frauen unter einer HRT mit zunehmendem Alter zu (siehe Abschnitt 4.8).

Sonstige Erkrankungen

- Estrogene können eine Flüssigkeitsretention bewirken; daher müssen Patientinnen mit kardialen oder renalen Funktionsstörungen sorgfältig beobachtet werden.
- Frauen mit vorbestehender Hypertriglyzeridämie müssen während einer Estrogen- oder Hormonsubstitutionstherapie engmaschig überwacht werden, weil im Zusammenhang mit einer Estrogentherapie unterderartigen Umständen von seltenen Fällen eines starken Triglyzeridanstiegs im Plasma mit der Folgeeiner Pankreatitis berichtet wurde.
- Estrogene erhöhen die Konzentration des thyroxinbindenden Globulins (TBG), wodurch es zu einem Anstieg des gesamten zirkulierenden Schilddrüsenhormons kommt, was anhand des proteingebundenen Jods (PBI), des T4-Spiegels (Säulen- oder Radioimmunassay) oder T3- Spiegels (Radioimmunassay) gemessen wird. Die T3- Harzaufnahme ist herabgesetzt, was einen TBG-Anstieg widerspiegelt. Die freien T4- und T3-Konzentrationen verändern sich nicht. Andere Bindungsproteine können im Serum erhöht sein, wie das kortikoidbindende Globulin (CBG) und das geschlechtshormonbindende Globulin (sex-hormone-binding globulin/SHBG), was zu einem Ansteigen der zirkulierenden Kortikosteroide bzw. Sexualhormone führt. Freie oder biologisch aktive Hormonkonzentrationen bleiben unverändert. Andere Plasmaproteine können erhöht sein (Angiotensinogen/Reninsubstrat, Alpha-1- Antitrypsin, Coeruloplasmin).
- Unter einer HRT verbessern sich die kognitiven Fähigkeiten nicht. Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für eine wahrscheinliche Demenz bei Frauen, die bei Beginn einer kontinuierlichen kombinierten HRT oder einer Estrogen-Monotherapie älter als 65 Jahre waren.

  Von Patienten mit angeborener Galactoseintoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose- Galactose-Malabsorption sollte dieses Medikament nicht eingenommen werden.

  Parapanol 2 mg-Filmtabletten enthalten den Farbstoff Sunsetgelb (E 110), der allergieähnliche Reaktionen, einschließlich Asthma, hervorrufen kann. Solche Allergien sind bei Personen mit einer Allergie auf Aspirin häufiger zu beobachten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der Stoffwechsel von Östrogenen kann durch die gleichzeitige Verabreichung von Substanzen erhöht werden, die bekanntermaßen wirkstoffmetabolisierende Enzyme, insbesondere Cytochrom-P450-Enzyme, induzieren, wie Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) und Antiinfektiva (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz).

Obwohl Ritonavir und Nelfinavir als starke Inhibitoren bekannt sind, zeigen sie hingegen bei gleichzeitiger Verabreichung mit Steroidhormonen, induzierende Eigenschaften. Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (Hypericum perforatum) enthalten, können den Stoffwechsel von Östrogenen induzieren.

Klinisch betrachtet kann ein erhöhter Östrogenstoffwechsel zu einer verminderten Wirkung und zu Veränderungen des uterinen Blutungsprofils führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Parapanol 2 mg-Filmtabletten ist in der Schwangerschaft nicht indiziert. Wird die Patientin während der Therapie mit Parapanol 2 mg-Filmtabletten schwanger, ist die Behandlung sofort abzubrechen. Die Ergebnisse der meisten bisherigen epidemiologischen Untersuchungen bezüglich einer unbeabsichtigten Exposition von Feten gegenüber Östrogenen lassen auf keine teratogenen oder fetotoxischen Wirkungen schließen.

Stillzeit:

Parapanol 2 mg-Filmtabletten ist während der Stillzeit nicht indiziert.

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

Parapanol 2 mg-Filmtabletten haben keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die bei Östrogenen beobachteten Nebenwirkungen sind in der folgenden Tabelle dargestellt.
Die Wirkungen sind nach dem jeweiligen Organsystem eingeteilt.

Systemorganklasse	***Häufig (> 1/100)***	***Gelegentlich (> 1/1.000, < 1/100)***	***Selten (> 1/10.000, < 1/1.000)***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Vaginale Candidiasis	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gewichtszu- und abnahme		
Psychiatrische Erkrankungen	Stimmungsschwankungen inkl. Angst und depressive Verstimmungen, Libidoveränderungen		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Metrorrhagie, Uterus-Leiomyom, Brustspannen, Brustvergrößerung		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Nausea, Bauchschmerzen	Dyspepsie, Erbrechen, Blähungen	
Leber- und Gallenerkrankungen		Gallenblasen-erkrankungen, Cholelithiasis	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel, Migräne	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Haarausfall, Hirsutismus, Hautausschlag, Pruritus
Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Muskelkrämpfe	
Gefäßerkrankungen		Hypertonie	Venöse Thromboembolie*, Thrombophlebitis
Allgemeine Erkrankungen	Ödeme		

* Venöse Thromboembolien, z.B. tiefe Bein-oder Beckenvenenthrombose und Lungenembolie, tritt vermehrt bei HRT Anwenderinnen auf im Vergleich zu Nichtanwenderinnen.

Für weitere Informationen siehe Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen und 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung.

Brustkrebsrisiko

- Bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie ist das erhöhte Risiko deutlich geringer als bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten.
- Die Höhe des Risikos ist abhängig von der Anwendungsdauer (siehe Abschnitt 4.4).
- Die Ergebnisse der größten randomisierten, placebokontrollierten Studie (WHI- Studie) und der größten epidemiologischen Studie (MWS) sind nachfolgend dargestellt:

Million Women Study (MWS) - Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger HRT

Altersgruppe (Jahre)	Zusätzliche Fälle bei 1.000 HRT-Nichtanwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren*	Relatives Risiko #	Zusätzliche Fälle bei 1.000 HRT- Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren (95% KI)
Estrogen-Monotherapie			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Estrogen-Gestagen-Kombinationstherapie			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

Relatives Risiko insgesamt. Das relative Risiko ist nicht konstant, sondern steigt mit zunehmender Anwendungsdauer.

Hinweis: Da die Ausgangs-Inzidenzen für Brustkrebs in den EU-Ländern unterschiedlich sind, variiert auch entsprechend die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle.

* bezogen auf die Ausgangs-Inzidenzrate in den Industrieländern

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

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

Bei Beschränkung der Auswertung auf Frauen, die vor der Studie keine HRT angewendet hatten, erschien das Risiko während der ersten 5 Behandlungsjahre nicht erhöht: Nach 5 Jahren war das Risiko höher als bei unbehandelten Frauen.

* WHI-Studie bei Frauen ohne Uterus, die kein erhöhtes Brustkrebsrisiko zeigte.

Endometriumkarzinom-Risiko

Postmenopausale Frauen mit intaktem Uterus

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

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

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

Durch Zugabe eines Gestagens zu der Estrogen-Monotherapie für mindestens 12 Tage pro Zyklus kann dieses erhöhte Risiko vermieden werden. In der Million Women Study war nach 5-jähriger Anwendung einer kombinierten HRT (sequenziell oder kontinuierlich) das Risiko eines Endometriumkarzinoms nicht erhöht (RR 1,0 (95% KI 0,8-1,2)).

Ovarialkarzinom:

Langzeitanwendung von Estrogen-Monoarzneimitteln und von Estrogen-Gestagen- Kombinationsarzneimitteln zur HRT ist mit einem geringfügig erhöhten Ovarialkarzinom-Risiko verbunden. In der Million Women Study ergab sich nach 5 Jahren HRT ein zusätzlicher Fall pro
2.500 Anwenderinnen.

Risiko für venöse Thromboembolien:

Das Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie (VTE), z.B. einer Thrombose der tiefen Bein- bzw. Beckenvenen oder einer Lungenembolie, ist bei einer HRT um das 1,3 – 3- Fache erhöht. Das Auftreten eines solches Ereignisses ist während des ersten Behandlungsjahres wahrscheinlicher als in den Folgejahren der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4). Die diesbezüglichen Ergebnisse der WHI-Studien sind im folgenden Abschnitt dargestellt:

WHI – Studie – Zusätzliches Risiko einer venösen Thromboembolienach 5 jähriger Anwendung

Altersgruppe (Jahre)	***Inzidenz*** pro 1.000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren	***Relatives Risiko*** (95% KI)	***Zusätzliche Fälle*** Pro 1.000 HRT- Anwenderinnen nach 5 Jahren
Orale Estrogen-Monotherapie*			
50 - 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Kombinierte orale Estrogen-Gestagen-Therapie			
50 - 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

* Studie bei Frauen ohne Uterus

Risiko für koronare Herzkrankheit (KHK):

Bei Anwenderinnen einer kombinierten Estrogen-Gestagen-HRT im Alter von über 60 Jahren ist das Risiko für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit leicht erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

Schlaganfallrisiko:

Die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie oder einer kombinierten Estrogen-Gestagen- Therapie ist verbunden mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten Risiko für einen ischämischen Schlaganfall. Das Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall ist unter einer HRT nicht erhöht.

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

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

Altersgruppe (Jahre)	***Inzidenz*** pro 1.000 Frauen	***RelativesRisiko (95% KI)***	***Zusätzliche Fälle*** Pro 1.000HRT-

	im Placeboarm über 5 Jahre		Anwenderinnen über 5 Jahre
50 - 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

* Eswurdenichtzwischenischämischemundhämorrhagischem Schlaganfall unterschieden.

Andere Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit einer Östrogen/Gestagen-Behandlung berichtet wurden:

– Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Chloasma, Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura.
– Mögliche Demenz ab einem Alter von 65 Jahren (siehe Abschnitt 4.4)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in der Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das nationale Meldesystem anzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/
Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosis kann sich durch Übelkeit und Erbrechen äußern. Falls eine Überdosierung innerhalb von zwei bis drei Stunden entdeckt wird und so erheblich ist, dass eine Behandlung angebracht erscheint, kann eine Magenspülung in Erwägung gezogen werden. Es gibt kein spezifisches Gegenmittel bei Überdosierung; die weitere Behandlung erfolgt rein symptomatisch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Natürliche und halbsynthetische Östrogene, einfach
ATC-Code: G03CA03
Der arzneilich wirksame Bestandteil, synthetisches 17ß -Estradiol, ist chemisch und biologisch mit dem endogen produzierten menschlichen Estradiol identisch. Es gleicht den Verlust der körpereigenen Östrogenproduktion bei menopausalen Frauen aus und lindert klimakterische Beschwerden.
Estrogene verhindern einen Knochenverlust infolge Menopause oder Ovariektomie. Der Estrogenmangel in der Menopause ist assoziiert mit einem vermehrten Knochenumsatz und Abbau von Knochenmasse. Die Wirkung von Estrogen auf die Knochenmineraldichte ist dosisabhängig. Der Schutz ist offenbar solange wirksam, wie die Behandlung fortgesetzt wird. Nach Beendigung der HRT wird die Knochenmasse wieder in vergleichbarem Maße abgebaut wie bei unbehandelten Frauen.
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 kann auch Frakturen bei Frauen mit geringer Knochendichte und/oder nachgewiesener Osteoporose vorbeugen, es liegen jedoch nur begrenzte Hinweise diesbezüglich vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetische Parameter für Parapanol 2 mg sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst. Die Daten stammen aus einer offenen zweiarmigen Single-Dose-Crossover- Pharmakokinetikstudie (n = 16). Pharmakokinetische Daten wurden über 48 Stunden gesammelt.

	Plasma-unkonjugiertes Estradiol (Mittel)	***Plasma-unkonjugiertes Estron (Mittel)***
$AUC_{0–48h}$	950 pg.h/ml	2700 pg.h/ml
C_{max}	45 pg/ml	140 pg/ml
T_{max}	5,0 h	4,0 h

Estradiol

Wird nach oraler Verabreichung rasch und vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert; die maximale Plasmakonzentration wird in der Regel 3–6 Stunden nach der Einnahme beobachtet, doch nach 24 Stunden entspricht die Konzentration wieder dem Ausgangswert.
Estradiol wird hauptsächlich in der Leber zu Estron und Estriol umgewandelt. Diese werden in die Galle ausgeschieden, rezirkulieren im enterohepathischen Kreislauf und werden weiter abgebaut, bevor sie über den Urin (90–95 %) als biologisch inaktive Glukuronide und sulfatierte Konjugate oder zu 5-10% in den Faeces, meist unkonjugiert, ausgeschieden werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Estradiol hat im Rahmen von präklinischen Studien zur Reproduktionstoxizität nachweislich unerwünschte

Wirkungen gezeigt. Estradiol zeigte in der Hauptsache embryotoxische Wirkungen und induzierte Anomalien in der Entwicklung des Urogenitalsystems, z.B. Feminisierung männlicher Feten bei hohen Dosierungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Laktose-Monohydrat
Maisstärke
Povidon 25
Talkum (gereinigt)
Magnesiumstearat
Filmüberzug:
Hydroxypropylmethylzellulose (E464)
Titandioxid (E171)
Macrogol 400
Sunsetgelb (E110)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminiumfolie und UPVC-Blisterpackung, verpackt in einem Pappkarton.
Packungsgrößen zu 20, 28, 60, 84 oder 100 Filmtabletten
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. Inhaber der Zulassung

Meda Pharma GmbH, 1110 Wien

8. Zulassungsnummer

1-22039

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

21. Juli 1997

10. Stand der Information

September 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig