

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) – Kombinationen von Estrogenen und Gestagenen in der Hormonersatztherapie, Gruppe 1, in Stufe 3

Vom 9. März 2022

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Bürokratiekostenermittlung	4
4.	Verfahrensablauf	4
5.	Anlage	7

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35 Absatz 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

1. denselben Wirkstoffen,
2. pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
3. therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen

zusammengefasst werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach § 35 Absatz 3 SGB V notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. März 2022 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Kombinationen von Estrogenen und Gestagenen in der Hormonersatztherapie Gruppe 1“ in Stufe 3 einzuleiten:

In Anlage IX der AM-RL wird die Festbetragsgruppe „Kombinationen von Estrogenen und Gestagenen in der Hormonersatztherapie, Gruppe 1, in Stufe 3“ wie folgt gefasst:

„Stufe:	3		
Wirkstoffgruppe:	Kombinationen von Estrogenen und Gestagenen in der Hormonersatztherapie		
Festbetragsgruppe Nr.:	1		
Status:	verschreibungspflichtig		
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	Wirkstoffe	Vergleichsgrößen	
	Estradiol + Dienogest	1	2
	Estradiol valerat		
	Estradiol + Drospirenon	1	2
	Estradiol-(x)-Wasser		
	Estradiol + Dydrogesteron	1,13	4,98
	Estradiol-(x)-Wasser		
	Estradiol + Levonorgestrel		
	Estradiol-(x)-Wasser	1,33	0,06
	Estradiol valerat		
	Estradiol + Medroxyprogesteronacetat	1,04	3,91

Estradiol valerat		
Estradiol + Norethisteron		
Estradiol-(x)-Wasser	1,31	0,56
Estradiol valerat		
Norethisteron acetat		
Estradiol + Progesteron		
Estradiol-(x)-Wasser	1	100
Estrogene, konjugierte + Medrogeston	0,49	2,36
Estrogene, konjugierte + Medroxyprogesteronacetat	0,63	3,63

Gruppenbeschreibung: orale Darreichungsformen

Darreichungsformen: Filmtabletten, Tabletten, überzogene Tabletten, Weichkapseln"

Mit dem vorliegenden Richtlinienentwurf wird die bestehende Festbetragsgruppe „Kombinationen von Estrogenen und Gestagenen in der Hormonersatztherapie, Gruppe 1“ in Stufe 3 daher wie folgt aktualisiert:

- Eingruppierung einer neuen Wirkstoffkombination „Estradiol + Progesteron“ mit einer neuen Darreichungsform „Weichkapseln“ sowie redaktionelle Anpassung der Wirkstoffmodifikationen

Die der Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe zugrundeliegenden Dokumente sind den Tragenden Gründen als Anlage beigefügt.

Danach erweisen sich die in die vorliegende Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe weiterhin als therapeutisch vergleichbar. Das gemeinsame Anwendungsgebiet, aus dem sich die therapeutische Vergleichbarkeit ergibt, ist die Hormonersatztherapie zur Behandlung von Estrogenmangelsymptomen bei postmenopausalen Frauen.

Therapiemöglichkeiten werden nicht eingeschränkt und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen stehen zur Verfügung. Die arzneimittelrechtliche Zulassung erlaubt keinen Rückschluss darauf, dass eines der einbezogenen Fertigarzneimittel über ein singuläres Anwendungsgebiet verfügt.

Nach 4. Kapitel § 29 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) ist als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Absatz 1 Satz 8 SGB V die verordnungsgewichtete durchschnittliche Einzel- bzw. Gesamtwirkstärke je Wirkstoff nach Maßgabe der in § 5 der Anlage I zum 4. Kapitel der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses beschriebenen Methodik bestimmt. Hieran besteht angesichts der Eingruppierung der neuen Wirkstoffkombination „Estradiol + Progesteron“ kein Änderungsbedarf.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. März 2022 über die Aktualisierung der betreffenden Festbetragsgruppe beraten. Die Beschlussvorlage über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde konsentiert und nach 1. Kapitel § 10 Absatz 1 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	09.03.2022	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung der AM-RL in Anlage IX

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Abs. 2 VerFO).

Als Frist zur Stellungnahme ist ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Stellungnahmeberechtigte

Nach § 35 Absatz 2 SGB V ist Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Mit Beschluss vom 21. Dezember 2017 (BAnz AT 16.01.2018 B4) hat der Gemeinsame Bundesausschuss beschlossen, in Verfahren zu Festbetragsgruppenbildungen nach § 35 Absatz 1 SGB V im Sinne einer einheitlichen Verfahrenspraxis den nach § 92 Absatz 3a SGB V entsprechend 1. Kapitel § 9 der Verfahrensordnung bestimmten Kreis von Stellungnahmeberechtigten anzuhören.

Daher ist entsprechend § 92 Absatz 3a Satz 1 SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den

Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene in Verfahren zu Festbetragsgruppenbildungen nach § 35 Absatz 1 SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Der maßgeblichen Spitzenorganisation der Medizinprodukte-Hersteller wird beschränkt auf Richtlinienänderungen bezogen auf sonstige in die Arzneimittelversorgung einbezogene Leistungen nach § 31 SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben, weshalb vorliegend ein Stellungnahmerecht nicht besteht.

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Schützenstraße 6a	10117 Berlin
Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD)	Im Holzau 8	66663 Merzig
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Bundesverband Medizintechnologie e. V. (BVMed)	Reinhardtstraße 29b	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V. (ABDA)	Heidestr. 7	10557 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Berlin, den 9. März 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Anlage

Arzneimittel-Festbeträge

Eingruppierung einer neuen Wirkstoffkombination mit einer neuen Darreichungsform sowie redaktionelle Anpassung der Wirkstoffmodifikationen

Stufe: 3

Festbetragsgruppe	Darreichungsform	Wirkstärkenkombination(en)	Packungsgröße(n)	Präparatename	Hersteller
Kombinationen von Estrogenen und Gestagenen in der Hormonersatztherapie Gruppe: 1 Wirkstoff Estradiol + Progesteron	Weichkapseln	1 mg + 100 mg = 2 wvg (wvg = Wirkstärke : Vergleichsgröße)	28, 84	BIJUVA	Theramex

Festbetragsgruppe:

Kombinationen von Estrogenen und Gestagenen in der Hormonersatztherapie **Gruppe 1**

Gruppenbeschreibung: verschreibungspflichtig
orale Darreichungsformen
Filmtabletten, Tabletten, überzogene Tabletten, Weichkapseln *

<u>Wirkstoffe</u>	<u>Vergleichsgrößen</u>	
Estradiol + Dienogest Estradiol valerat	1	2
Estradiol + Drospirenon Estradiol-(x)-Wasser	1	2
Estradiol + Dydrogesteron Estradiol-(x)-Wasser	1,13	4,98
Estradiol + Levonorgestrel Estradiol-(x)-Wasser Estradiol valerat	1,33	0,06
Estradiol + Medroxyprogesteronacetat Estradiol valerat	1,04	3,91
Estradiol + Norethisteron Estradiol-(x)-Wasser Estradiol valerat Norethisteron acetat	1,31	0,56
Estradiol + Progesteron (neu) Estradiol-(x)-Wasser	1	100
Estrogene, konjugierte + Medrogeston	0,49	2,36
Estrogene, konjugierte + Medroxyprogesteronacetat	0,63	3,63

Wirkstoffkombination	Estradiol + Progesteron
Präparat	BIJUVA
Hersteller	Theramex
Darreichungsform	Weichkapseln
Wirkstärke(n)	1 mg + 100 mg = 2 wvg
Packungsgröße(n)	28, 84

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <https://standardterms.edqm.eu/stw/default/index> .

Tabelle: Gewichtung der Einzelwirkstärken der Kombinationspartner

Festbetragsgruppe:

**Kombinationen von Estrogenen und Gestagenen in der
Hormonersatztherapie**

Gruppe 1

Wirkstoffe Wirk 1 + Wirk 2	Verordnungs- anteil in %	Gewichtungs- wert	gewichtete Wirkstärken	
			Wirk 1	Wirk 2
Estradiol 1 mg + Progesteron 100 mg	0,0	1	1,00	100,00

Tabelle: Ermittlung der Vergleichsgröße

Festbetragsgruppe:

**Kombinationen von Estrogenen und Gestagenen in der
Hormonersatztherapie**

Gruppe 1

Wirkstoffe	Summe der gewichteten Wirkstärken		Summe der Gewichtungswerte	Vergleichsgröße (VG)= Summe der gewichteten Wirkstärken / Summe der Gewichtungswerte	
	Σ Wirk 1	Σ Wirk 2		VG 1	VG 2
Wirk 1 + Wirk 2					
Estradiol + Progesteron (neu)	1,00	100,00	1	1	100

Festbetragsstufe 3

Festbetragsgruppe:

Kombinationen von Estrogenen und Gestagenen in der Hormonersatztherapie Gruppe 1

Wirkstoffe	Vergleichsgrößen	
Estradiol + Dienogest Estradiol valerat	1	2
Estradiol + Drospirenon Estradiol-(x)-Wasser	1	2
Estradiol + Dydrogesteron Estradiol-(x)-Wasser	1,13	4,98
Estradiol + Levonorgestrel Estradiol-(x)-Wasser Estradiol valerat	1,33	0,06
Estradiol + Medroxyprogesteronacetat Estradiol valerat	1,04	3,91
Estradiol + Norethisteron Estradiol-(x)-Wasser Estradiol valerat Norethisteron acetat	1,31	0,56
Estradiol + Progesteron (neu) Estradiol-(x)-Wasser	1	100
Estrogene, konjugierte + Medrogeston	0,49	2,36
Estrogene, konjugierte + Medroxyprogesteronacetat	0,63	3,63

Gruppenbeschreibung: verschreibungspflichtig
orale Darreichungsformen
Filmtabletten, Tabletten, überzogene Tabletten, Weichkapseln *

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <https://standardterms.edqm.eu/stw/default/index> .

Festbetragsgruppe:

**Kombinationen von Estrogenen und Gestagenen in der
Hormonersatztherapie**

Gruppe 1

Wirkstoffkombinationen	VG 1	VG 2	WVG
Estradiol 1 mg + Progesteron 100 mg	1	100	2

VG 1 = Vergleichsgröße des Wirkstoffes 1

VG 2 = Vergleichsgröße des Wirkstoffes 2

WVG = Wirkstärkenvergleichsgröße für jede einzelne Fertigarzneimittelpackung

$$WVG = \sum_i \frac{W_i}{VG_i}$$

W_i = Einzelwirkstärke des i-ten Wirkstoffes der Wirkstoffkombination

VG_i = Vergleichsgröße für den i-ten Wirkstoff der jeweiligen Wirkstoffkombination

Tabelle: Anwendungsgebiete

Festbetragsgruppe:

**Kombinationen von Estrogenen und Gestagenen in der
Hormonersatztherapie**

Gruppe 1

gemeinsames Anwendungsgebiet:

Hormonersatztherapie zur Behandlung von Estrogenmangelsymptomen bei postmenopausalen Frauen

singuläres Anwendungsgebiet:

kein

Präparate im singulären Anwendungsgebiet:

kein

Wirkstoffe

**Hormonersatztherapie zur Behandlung von
Estrogenmangelsymptomen bei
postmenopausalen Frauen**

**Prävention einer Osteoporose bei
postmenopausalen Frauen mit hohem
Frakturrisiko**

Estradiol + Dienogest	x	
Estradiol + Drospirenon	x	x
Estradiol + Dydrogesteron	x	x
Estradiol + Levonorgestrel	x	x
Estradiol + Medroxyprogesteronacetat	x	x
Estradiol + Norethisteron	x	x
Estradiol + Progesteron (neu)	x	
Estrogene, konjugierte + Medrogeston	x	x
Estrogene, konjugierte + Medroxyprogesteronacetat	x	x

Kombinationen von Estrogenen und Gestagenen in der Hormonersatztherapie

Gruppe: 1

Stufe 3

verschreibungspflichtig

orale Darreichungsformen

Filmtabletten, Tabletten, überzogene Tabletten

<u>Einzelwirkstoff</u>	<u>Kürzel</u>	<u>Vergleichsgröße</u>	
Estradiol + Dienogest Estradiol valerat	EDDI	1	2
Estradiol + Drospirenon Estradiol 0,5-Wasser	EDDR	1	2
Estradiol + Dydrogesteron Estradiol 0,5-Wasser	EDDY	1,13	4,98
Estradiol + Levonorgestrel Estradiol 0,5-Wasser Estradiol valerat	EDLE	1,33	0,06
Estradiol + Medroxyprogesteronacetat Estradiol valerat	EDMX	1,04	3,91
Estradiol + Norethisteron Estradiol 0,5-Wasser Estradiol valerat Norethisteron acetat	EDNR	1,31	0,56
Estrogene, konjugierte + Medrogeston	EGMG	0,49	2,36
Estrogene, konjugierte + Medroxyprogesteronacetat	EGMX	0,63	3,63

Wirkstärken- vergleichsgröße	Packungs- größe	Festbetrag*	Zuzahlungs- freistellungs- grenzen*
0,94	28	21,05	
0,94	84	37,38	
1,35	84	37,38	
1,37	84	37,38	
1,42	28	21,05	
1,42	84	37,38	
1,44	28	21,05	
1,44	84	37,38	
1,55	28	21,05	
1,55	84	37,38	

Wirkstärken- vergleichsgröße	Packungs- größe	Festbetrag*	Zuzahlungs- freistellungs- grenzen*
1,67	28	21,05	
1,67	84	37,38	
1,68	28	21,05	
1,68	84	37,38	
1,76	28	21,05	
1,76	84	37,38	
1,89	28	21,05	
1,89	84	37,38	
1,93	84	37,38	
2	28	21,05	
2	84	37,38	
2,01	84	37,38	
2,04	28	21,05	
2,04	84	37,38	
2,07	28	21,05	
2,07	84	37,38	
2,28	28	21,05	
2,28	84	37,38	
2,37	28	21,05	
2,37	84	37,38	
2,42	98	41,23	
2,53	28	21,05	
2,53	84	37,38	
2,58	21	18,84	
2,58	63	31,45	
2,69	63	31,45	
2,75	84	37,38	
2,77	28	21,05	
2,77	84	37,38	
3,1	28	21,05	
3,1	84	37,38	

*Ebene: Apothekenverkaufspreise gemäß der Arzneimittelpreisverordnung in der ab 15.12.2021 geltenden Fassung mit 19 % MwSt.

Rabattartikelfilter Basisfilter 

PZN	ARTIKELNAME	ANBIETERNAME	DARREICHUNGSFORM ABDA-DB	MENGE	NG	APU / HAP	TAXE-EK	TAXE-VK	FB
16222671	BIJUVA 1 mg/100 mg Weichkapseln	Theramex Irel.	Kapseln	28	N1	9,91	10,92	23,81	-, -
16222688	BIJUVA 1 mg/100 mg Weichkapseln	Theramex Irel.	Kapseln	84	N3	27,96	29,54	46,64	-, -

2 Treffer insgesamt.













PHARMAZIE

Inhalt / Liste der Inhaltsstoffe

BIJUVA 1 mg/100 mg Weichkapseln	28 St	THERD	Taxe-EK: 10,92
P 16 222 671 Arzneimittel, Verschr.pflicht			Taxe-VK: 23,81

11 Inhaltsstoffe:

1 Kaps. enthält:

-  Progesteron 100 mg
-  Estradiol 0,5-Wasser 1,03 mg
-  entspricht: Estradiol 1 mg
-  Glycerolmonocaprylocaprat
-  PEG-32 glycerol laurat
-  Gelatine
-  Kollagenhydrolysat
-  Glycerol
-  Allurarot 0,042 mg
-  Titandioxid
-  Wasser, gereinigtes
-  Drucktinte Opacode WB weiß

Bearbeitungsstand: 14.12.2021

ANBIETER

BIJUVA 1 mg/100 mg Weichkapseln
P 16 222 671 Arzneimittel, Verschr.pflicht

28 St THERD Taxe-EK: 10,92
Taxe-VK: 23,81

INVERKEHRBRINGER

BASISDATEN

Anbiaternummer:	9569
Name:	Theramex Ireland Ltd.
Kurzbezeichnung (LF):	THERD
Listen-/Etikettenbez (LF):	Theramex Irel.

HAUPTADRESSE

Straße:	Kilmore House Park Lane
Ort:	D01 YE64 Dublin 1
Land:	Irland (IRL)

WEITERE ADRESSEN

Telefon:	0 30/ 31 19 80 39
E-Mail:	Deutschland@theramex.com
Internet:	www.theramex.com

AUFTRAGSANNAHME

Movianto Deutschland GmbH:	
Telefon:	0 68 21/ 50 16-1 40
Telefax:	0 68 21/ 50 16-5 25
E-Mail:	order.nk@movianto.com

MED.-WISS. INFORMATION

Auch z.Anmeldung von Nebenwirkungen u.Qualitätsmängeln:	
Telefon:	0 30/ 88 78 96 84
E-Mail:	medinfo.de@theramex.com

RETOUREN

Retouren nur nach vorheriger Genehmigung:	
Telefon:	0 68 21/ 50 16-3 14
E-Mail:	Retoure.Neunkirchen@movianto.com

SONSTIGE

Niederlassung-Büro - Theramex Germany GmbH:	
Straße:	Kurfürstendamm 194
Ort:	10707 Berlin
Land:	Deutschland (D)
Telefon:	0 30/ 31 19 80 39
E-Mail:	Deutschland@theramex.com
Internet:	www.theramex.com

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bijuva 1 mg/100 mg Weichkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Weichkapsel enthält: 1 mg Estradiol (als Estradiol-Hemihydrat) und 100 mg Progesteron.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

0,042 mg Allurarot (E 129).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel

Oval, undurchsichtig, hellrosa auf der einen Seite und dunkelrosa auf der anderen Seite mit dem Aufdruck „1C1“ in weißer Schrift. Größe ca. 5,2–6 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kontinuierliche kombinierte Hormonersatztherapie (HET) bei Estrogenmangelsymptomen nach der Menopause bei Frauen mit intaktem Uterus, deren letzte Monatsblutung mindestens 12 Monate zurückliegt.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Bijuva ist eine kombinierte HET. Die Kapsel sollte täglich ohne Unterbrechung eingenommen werden.

Eine Kapsel ist jeden Abend mit einer Mahlzeit einzunehmen.

Sowohl für die Einleitung als auch die Fortführung einer Behandlung postmenopausaler Symptome ist die niedrigste wirksame Dosis für so kurze Zeit wie möglich anzuwenden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Der Beginn der kontinuierlichen kombinierten Therapie mit Bijuva ist abhängig vom Zeitraum seit Beginn der Menopause und von der Schwere der Symptome. Frauen mit natürlich einsetzender Menopause sollten die Behandlung mit Bijuva 12 Monate nach ihrer letzten natürlichen Menstruationsblutung beginnen. Bei Frauen mit chirurgisch induzierter Menopause kann die Behandlung sofort beginnen. Patientinnen, die von einem kontinuierlich sequenziellen oder zyklischen Präparat wechseln, sollten den 28-Tage-Zyklus beenden und dann zu Bijuva wechseln.

Patientinnen, die von einem anderen kontinuierlichen kombinierten Präparat wechseln, können jederzeit mit der Therapie beginnen.

Auslassen einer Dosis

Falls eine Dosis vergessen wurde, sollte sie so bald wie möglich eingenommen werden. Wenn mehr als 12 Stunden verstrichen sind, sollte die Behandlung mit der nächsten Dosis fortgesetzt werden, ohne die vergessene Kapsel einzunehmen. Die Wahr-

scheinlichkeit einer Durchbruchblutung oder Schmierblutung kann erhöht sein.

Kinder und Jugendliche

Bijuva ist nicht angezeigt bei Kindern.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

4.3 Gegenanzeigen

- bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. entsprechender Verdacht;
- bekannter estrogenabhängiger maligner Tumor bzw. entsprechender Verdacht (z. B. Endometriumkarzinom);
- nicht abgeklärte Blutung im Genitalbereich;
- unbehandelte Endometriumhyperplasie;
- frühere oder bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie);
- bekannte thrombophile Erkrankungen (z. B. Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombin-Mangel, siehe Abschnitt 4.4);
- aktive oder vor kurzem aufgetretene arterielle thromboembolische Erkrankung (z. B. Angina pectoris, Myokardinfarkt);
- akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankung, solange die Leberfunktionswerte sich nicht normalisiert haben;
- Porphyrie;
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Allurarot (E 129) oder einen der sonstigen Bestandteile

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zur Behandlung von postmenopausalen Symptomen sollte eine HET nur bei Beschwerden eingeleitet werden, welche die Lebensqualität beeinträchtigen. Nutzen und Risiken sollten in jedem Fall mindestens jährlich sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Eine HET sollte nur so lange fortgeführt werden, wie der Nutzen das Risiko überwiegt.

Es liegen nur begrenzte Daten zu den Risiken einer HET bei der Behandlung der prämenopausalen Menopause vor. Da jedoch das absolute Risiko bei jüngeren Frauen niedriger ist, könnte das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei diesen Frauen günstiger sein als bei älteren.

Medizinische Untersuchung/Kontrolluntersuchungen

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

Erkrankungen, die eine Überwachung erfordern

Die Patientin sollte engmaschig überwacht werden, wenn eine der folgenden Situationen bzw. Erkrankungen vorliegt oder früher aufgetreten ist bzw. sich während einer Schwangerschaft oder früherer Hormonbehandlung verschlechtert hat. Es sollte in Betracht gezogen werden, dass diese Erkrankungen während einer Therapie mit Bijuva erneut auftreten oder sich verschlechtern können, im Besonderen:

- Leiomyom (Uterusmyome) oder Endometriose
- Risikofaktoren für thromboembolische Erkrankungen (siehe unten)
- Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumoren, z. B. Mammakarzinom bei Verwandten ersten Grades
- Hypertonie
- Lebererkrankungen (z. B. Leberadenom)
- Diabetes mellitus mit oder ohne Beteiligung der Gefäße
- Cholelithiasis
- Migräne oder (starke) Kopfschmerzen
- systemischer Lupus erythematodes
- Endometriumhyperplasie in der Vorgeschiebe (siehe unten)
- Epilepsie
- Asthma
- Otosklerose

Gründe für einen sofortigen Therapieabbruch:

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

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

Endometriumhyperplasie und -karzinom

Bei Frauen mit intaktem Uterus ist bei einer längerfristigen Estrogen-Monotherapie das Risiko für Endometriumhyperplasie und -karzinom erhöht. In Abhängigkeit von der Behandlungsdauer und der Estrogenendosie erhöht sich das Endometriumkarzinomrisiko bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie um den Faktor 2 bis 12 gegenüber Nicht-Anwenderinnen (siehe Abschnitt 4.8). Nach Beendigung der Therapie kann das Risiko für mindestens 10 Jahre erhöht bleiben.

Die zusätzliche zyklische Gabe eines Gestagens für mindestens 12 Tage 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 ggf. eine Biopsie des Endometriums durchgeführt werden, um eine maligne Erkrankung des Endometriums auszuschließen.

Brustkrebs

Die allgemeine Datenlage weist auf ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen hin, die

im Rahmen einer HET eine Estrogen-Gestagen-Kombination oder auch ein Gestagen-Monopräparat anwenden. Dieses Risiko ist abhängig von der Dauer der HET.

Kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie In einer randomisierten placebokontrollierten Prüfung (Studie der Women's Health Initiative [WHI]) sowie einer Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien ergab sich übereinstimmend ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen, die im Rahmen einer HET eine Estrogen-Gestagen-Kombination angewendet haben. Das erhöhte Risiko zeigte sich nach etwa 3 (1–4) Jahren (siehe Abschnitt 4.8).

Estrogen-Monotherapie

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

Gemäß den Ergebnissen einer großen Metaanalyse nimmt das erhöhte Risiko mit der Zeit ab. Die Dauer bis zur Rückkehr auf das Grundrisiko richtet sich dabei nach der Länge der vorangehenden HET. Bei einer über 5 Jahre hinausgehenden Anwendung der HET kann das Risiko 10 Jahre oder länger bestehen bleiben.

Eine HET, insbesondere eine kombinierte Behandlung mit Estrogenen und Gestagenen, führt zu einer erhöhten Brustdichte in der Mammographie, was sich auf die radiologische Erkennung von Brustkrebs nachteilig auswirken kann.

Ovarialkarzinom

Das Ovarialkarzinom ist viel seltener als Brustkrebs. Epidemiologische Daten aus einer großen Metaanalyse lassen bei Frauen, die im Rahmen einer HET Estrogen-Monopräparate oder kombinierte Estrogen-Gestagen-Präparate anwenden, auf ein leicht erhöhtes Risiko schließen, das sich innerhalb von 5 Anwendungsjahren zeigt und nach dem Absetzen mit der Zeit abnimmt. Einige andere Studien, einschließlich der WHI-Prüfung, deuten darauf hin, dass die Anwendung einer kombinierten HET mit einem ähnlichen oder geringfügig niedrigeren Risiko einhergehen kann (siehe Abschnitt 4.8).

Venöse Thromboembolie

- Eine HET ist mit einem 1,3–3-fach erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) verbunden, d. h. tiefe Venenthrombosen oder Lungenembolien. Im ersten Jahr einer HET tritt eine VTE mit höherer Wahrscheinlichkeit auf als später.
- Patientinnen mit bekannten thrombophilen Störungen haben ein erhöhtes VTE-Risiko und eine HET kann dieses Risiko erhöhen. Daher ist eine HET 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, Adipositas (BMI > 30 kg/m²), Schwangerschaft/postpartale Phase, systemischer Lupus erythematoses (SLE) und Krebs.

Es besteht kein Konsens bezüglich der möglichen Rolle von Varizen bei VTE.

Wie bei allen postoperativen Patienten müssen die prophylaktischen Maßnahmen zur Verhinderung einer VTE nach der Operation berücksichtigt werden. Bei voraussichtlicher längerer Immobilisierung nach einer elektiven Operation wird empfohlen, die HET 4 bis 6 Wochen davor 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 Screening in Erwägung gezogen werden. Vorher sollte eine eingehende Beratung über die begrenzte Aussagekraft dieses Verfahrens erfolgen (nur ein Teil der thrombophilen Defekte wird beim Screening erkannt). Wird ein thrombophiler Defekt festgestellt und sind gemäß Segregation auch 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 HET kontraindiziert.
- Bei Frauen unter einer dauerhaften Behandlung mit Antikoagulantien sollte das Risiko-Nutzen-Verhältnis einer HET sorgfältig abgewogen werden.
- Sollte sich eine VTE nach Therapieeinleitung entwickeln, muss das Arzneimittel abgesetzt werden. Die Patientinnen sollten angewiesen werden, dass sie sofort Kontakt mit einem Arzt aufnehmen müssen, wenn sie mögliche Symptome einer Thromboembolie bemerken (z. B. schmerzhafte Schwellung eines Beins, plötzlicher Schmerz im Brustkorb, Dyspnoe).

Koronare Herzerkrankung (KHK)

Randomisierte kontrollierte Prüfungen ergaben keine Hinweise darauf, dass eine HET mit einer Estrogen-Gestagen-Kombination oder Estrogen-Monotherapie Frauen mit oder ohne bestehende KHK vor einem Myokardinfarkt schützt.

Kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie

Das relative Risiko für eine KHK ist während einer kombinierten Estrogen-Gestagen-HET leicht erhöht. Da das absolute Grundrisiko einer KHK stark vom Alter abhängt, ist die Zahl zusätzlicher Fälle einer KHK aufgrund einer Estrogen-Gestagen-Therapie bei gesunden Frauen nahe der Menopause sehr gering, steigt aber mit dem Alter an.

Estrogen-Monotherapie

Daten aus einer randomisierten kontrollierten Studie zeigten kein erhöhtes KHK-Risiko bei hysterektomierten Frauen unter einer Estrogen-Monotherapie.

Ischämischer Schlaganfall

Die Estrogen-Gestagen-Kombinationstherapie und die Estrogen-Monotherapie gehen mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten Risiko für einen ischämischen Schlaganfall einher. Das relative Risiko ist unabhängig vom Alter und der Zeitspanne seit der Menopause. Da allerdings das Grundrisiko, einen Schlaganfall zu erleiden, in hohem Maß altersabhängig ist, nimmt das Gesamtrisiko eines

Schlaganfalls bei Frauen unter einer HET mit zunehmendem Alter zu (siehe Abschnitt 4.8).

Sonstige Erkrankungen

- Da Estrogene eine Flüssigkeitsretention verursachen können, sollen Patientinnen mit Herz- oder Nierenfunktionsstörungen sorgfältig überwacht werden. Frauen mit vorbestehender Hypertriglyceridämie müssen während einer Estrogen- oder Hormonersatztherapie engmaschig überwacht werden, weil im Zusammenhang mit einer Estrogentherapie unter derartigen Umständen von seltenen Fällen eines starken Triglyceridanstiegs im Plasma mit der Folge einer Pankreatitis verzeichnet 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 Radioimmunoassay) oder T3-Spiegels (Radioimmunoassay) 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 sexualhormonbindende Globulin (SHBG), was zu einem Ansteigen der zirkulierenden Kortikosteroide bzw. Sexualsteroiden führt. Freie oder biologisch aktive Hormonkonzentrationen bleiben unverändert. Andere Plasmaproteine können erhöht sein (Angiotensinogen/Reninsubstrat, Alpha-1-Antitrypsin, Ceruloplasmin).
- Unter einer HET verbessern sich die kognitiven Fähigkeiten nicht. Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für eine wahrscheinliche Demenz bei Frauen, die bei Beginn einer kontinuierlichen HET mit einem Kombinationspräparat oder einem Estrogen-Monopräparat älter als 65 Jahre waren.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit Bijuva wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Die Arzneimittelwechselwirkungen von Estradiol und Progesteron sind eingehend untersucht worden und ausreichend belegt. Sowohl Estrogene als auch Progesteron werden über Cytochrom P450 metabolisiert.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Bijuva

Der Metabolismus von Estrogenen und Gestagenen kann durch die gleichzeitige Anwendung von Substanzen verstärkt werden, die Arzneimittelmetabolisierende Enzyme, vor allem Cytochrom P450-Enzyme, induzieren; zu diesen Substanzen gehören Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) und z. B. Rifampizin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz und Griseofulvin. Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können den Metabolismus von Estrogenen und Gestagenen induzieren.

Bijuva 1 mg/100 mg Weichkapseln

Ritonavir und Nelfinavir haben bei gleichzeitiger Anwendung mit Steroidhormonen enzymstimulierende Eigenschaften, obwohl sie als starke Enzymhemmer bekannt sind. Klinisch kann ein erhöhter Metabolismus von Estrogenen und Gestagenen zu einer verminderten Wirkung und zu Veränderungen des uterinen Blutungsmusters führen. Ketoconazol und andere Inhibitoren von CYP450-3A4 können die Bioverfügbarkeit von Progesteron erhöhen. Solche Wechselwirkungen können die Inzidenz von mit Progesteron assoziierten Nebenwirkungen wie Übelkeit, schmerzempfindliche Brüste und Kopfschmerzen erhöhen.

- Wirkungen von Bijuva auf andere Arzneimittel

Es wurde gezeigt, dass hormonelle Estrogen-haltige Kontrazeptiva die Plasmakonzentrationen von Lamotrigin bei gleichzeitiger Gabe signifikant verringern, da dies die Glucuronidierung von Lamotrigin induziert. Das kann die Anfallskontrolle herabsetzen. Die potenzielle Interaktion zwischen einer Hormonersatztherapie und Lamotrigin wurde nicht untersucht, doch ist zu erwarten, dass eine ähnliche Wechselwirkung besteht, die bei gleichzeitiger Anwendung beider Arzneimittel zu einer Verminderung der Anfallskontrolle führen kann.

Progesteron kann die Plasmakonzentration von Ciclosporin erhöhen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bijuva ist während der Schwangerschaft nicht indiziert. Sollte unter der Behandlung mit Bijuva eine Schwangerschaft eintreten, so ist die Therapie sofort abzusetzen.

Die Ergebnisse der meisten zurzeit vorliegenden epidemiologischen Studien, die hinsichtlich einer unbeabsichtigten Exposition des Fetus mit Estrogen-Gestagen-Kombinationen relevant sind, weisen nicht auf teratogene oder fetotoxische Wirkungen hin. Es liegen keine hinreichenden Daten mit der Anwendung von Estradiol/Progesteron bei Schwangeren vor.

Stillzeit

Bijuva ist während der Stillzeit nicht indiziert.

Fertilität

Bijuva ist bei gebärfähigen Frauen nicht indiziert.

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

Bijuva hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten in klinischen Prüfungen berichteten Nebenwirkungen von Bijuva waren schmerzempfindliche Brüste (10,4%), Kopfschmerzen (3,4%), Übelkeit (2,2%), Unterleibsschmerzen (3,1%), vaginale Blutungen (3,4%) und vaginaler Ausfluss (3,4%).

Siehe Tabelle 1

b. Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Daten aus klinischen Prüfungen

Die Sicherheit von Estradiol- und Progesteron-Kapseln wurde in einer 1-jährigen Phase-3-Prüfung mit 1.835 postmenopausalen

Frauen bewertet (1.684 wurden einmal täglich mit Estradiol- und Progesteron-Kapseln behandelt und 151 Frauen erhielten ein Placebo). Die meisten Frauen (~ 70%) in den aktiven Behandlungsgruppen wurden ≥ 326 Tage lang behandelt.

Die nachstehende Tabelle zeigt die Nebenwirkungen bei Einnahme von Bijuva 1 mg/100 mg.

Siehe Tabelle 2

Brustkrebsrisiko

- Bei Frauen, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie über mehr als 5 Jahre angewendet hatten, war das Risiko für eine Brustkrebsdiagnose bis zu 2-fach erhöht.
- Bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie ist das erhöhte Risiko geringer als bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationen.
- Die Höhe des Risikos ist abhängig von der Anwendungsdauer (siehe Abschnitt 4.4).
- Dargestellt sind die Bewertungen des absoluten Risikos auf Grundlage von Ergebnissen der größten randomisierten, placebokontrollierten Prüfung (WHI-Studie) und der größten Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien (MWS).

Tabelle 1: Inzidenz der zusammenhängenden behandlungsbedingten Nebenwirkungen, die bei ≥ 3% im Behandlungsarm mit 1 mg E2/100 mg P und häufiger als unter Placebo auftraten (Studie TXC12-05)

	1 mg E2/ 100 mg P (N = 415)	Placebo (N = 151)
Brust schmerzempfindlich	43 (10,4)	1 (0,7)
Kopfschmerz	14 (3,4)	1 (0,7)
Übelkeit	9 (2,2)	1 (0,7)
Beckenschmerz	13 (3,1)	0 (0)
Vaginale Blutung	14 (3,4)	0 (0)
Vaginaler Ausfluss	14 (3,4)	1 (0,7)

Quelle: TXC12-05 CSR, Tabelle 43
Abkürzungen: E2 – 17β-Estradiol; P – Progesteron

Tabelle 2:

MedDRA-Systemorganklasse	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100, < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100	Selten ≥ 1/10.000, < 1/1.000
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo	
Endokrine Erkrankungen			Hirsutismus	
Augenerkrankungen			Sehverschlechterung	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Bauch aufgetrieben, Abdominalschmerz, Übelkeit	Abdominale Beschwerden, abdominaler Druckschmerz, Obstipation, Diarrhoe, Dyspepsie, Hyperphagie, Mundtrockenheit, orale Beschwerden, Erbrechen, Dysgeusie, Flatulenz, Pankreatitis akut	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ermüdung	Schüttelfrost	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit	

Fortsetzung der Tabelle

MedDRA-Systemorganklasse	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100, < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100	Selten ≥ 1/10.000, < 1/1.000
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Gastroenteritis, Furunkel, Vaginalinfektion, vulvovaginale Candidose, vulvovaginale Pilzinfektion, akute Otitis media	
Untersuchungen		Gewicht erhöht	Gewicht erniedrigt, Prothrombinzeit verlängert, Protein S erhöht, Leberfunktionstest anomal, Blutdruck anomal, Fibrinogen im Blut erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Alaninaminotransferase erhöht, aktivierte partielle Thromboplastinzeit verlängert	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Flüssigkeitsretention, Hyperlipidämie, Hyperphagie, Hyperurikämie	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Rückenschmerzen	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Schmerz in einer Extremität, Arthralgie, Muskelspasmen	
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			Brustkrebs, Adnexzyste	
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindelgefühl, Kopfschmerz	Aufmerksamkeitsstörungen, Erinnerungsvermögen eingeschränkt, Migräne mit Aura, Parästhesie, Parosmie, Somnolenz	
Psychiatrische Erkrankungen			Schlafstörung, abnorme Träume, Agitiertheit, Angst, Depression, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit, Stimmungsschwankungen, Libido gesteigert	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustschmerzempfindlich	Brustschmerz, Beckenschmerz, Uterusschmerz/-spasmen, vaginaler Ausfluss, vaginale Blutung, Hämorrhagie	Erkrankungen der Brustdrüse (Kalkablagerung, Brustdrüsenabsonderung, Beschwerden, Vergrößerung, Schwellung, fibrozystische Erkrankung, Brustwarzenschmerz, gutartige Neubildung der Brustdrüse), Erkrankungen des Uterus/der Zervix (Dysplasie, Polyp, Zyste, Uterusblutung, Leiomyom, Uteruspolyp, Blutung), Endometriumhypertrophie, Biopsie anomal, Hitzewallung, Metrorrhagie, postmenopausale Blutung, vulvovaginaler Pruritus	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Akne, Alopezie	Trockene Haut, Pruritus, Ausschlag, Teleangiektasie	
Gefäßerkrankungen			Hypertonie, oberflächliche Thrombophlebitis	

Siehe Tabellen 3, 4 und 5 auf Seite 5

Endometriumkarzinom

Postmenopausale Frauen mit Uterus

Das Risiko für ein Endometriumkarzinom bei Frauen mit Uterus, die keine HET anwenden, liegt bei ungefähr 5 von 1.000.

Bei Frauen mit intaktem Uterus wird die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie nicht empfohlen, da diese das Risiko für ein Endometriumkarzinom erhöht (siehe Abschnitt 4.4). In Abhängigkeit von der Dauer der Estrogen-Monotherapie und der Estrogendosis war das Risiko für ein Endometriumkarzinom in epidemiologischen Studien je 1.000 Frauen im Alter von 50 bis 65 Jahren um 5 bis 55 zusätzliche diagnostizierte Fälle erhöht.

Durch Zugabe eines Gestagens zu der Estrogen-Monotherapie für mindestens 12 Tage pro Zyklus kann dieses erhöhte Risiko ver-

mieden werden. In der Million Women Study war nach 5-jähriger Anwendung einer kombinierten (sequenziellen oder kontinuierlichen) HET das Risiko eines Endometriumkarzinoms nicht erhöht [RR 1,0 (95 %-KI 0,8–1,2)].

Ovarialkarzinom

Die Anwendung von Estrogen-Monoparaten oder Estrogen-Gestagen-Kombinationen im Rahmen einer HET ist mit einem geringfügig erhöhten Risiko für ein Ovarialkarzinom verbunden (siehe Abschnitt 4.4). Aus einer Metaanalyse von 52 epidemiologischen Studien ergab sich ein erhöhtes Ovarialkarzinomrisiko für Frauen unter einer HET gegenüber Frauen, die nie eine HET angewendet haben (RR 1,43, 95 %-KI 1,31–1,56). Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die 5 Jahre lang eine HET anwenden, tritt ein zusätzlicher Fall pro 2.000 Anwenderinnen auf. Bei Frauen im Alter von 50 bis 54 Jahren, die keine HET anwenden,

werden über einen Zeitraum von 5 Jahren etwa 2 Fälle von Ovarialkarzinom pro 2.000 Frauen diagnostiziert.

Risiko für eine venöse Thromboembolie

Eine HET ist mit einem 1,3–3-fach erhöhten relativen Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) verbunden, d. h. tiefe Venenthrombosen oder Lungenembolien. Im ersten Jahr einer HET tritt eine VTE mit höherer Wahrscheinlichkeit auf als später (siehe Abschnitt 4.4). Dargestellt sind die Ergebnisse der WHI-Studien:

Siehe Tabelle 6 auf Seite 5

Risiko für eine koronare Herzerkrankung

- Bei Anwenderinnen einer kombinierten Estrogen-Gestagen-HET im Alter von über 60 Jahren ist das Risiko für eine koronare Herzerkrankung leicht erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 3: Größte Metaanalyse prospektiver epidemiologischer Studien – geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger Anwendung bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

Alter bei Beginn der HET (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Nichtanwenderinnen einer HET über 5 Jahre* ¹ (50–54 Jahre)*	Risikoquotient	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HET-Anwenderinnen über 5 Jahre
HET mit Estrogen-Monopräparat			
50	9–13,3	1,2	2,7
Kombiniertes Estrogen-Gestagen-Präparat			
50–65	9–13,3	1,6	8

Hinweis: Da die Grundinzidenzen für Brustkrebs in EU-Ländern unterschiedlich sind, variiert auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.

¹ Ermittelt anhand der Grundinzidenzen in England 2015 bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

Tabelle 4: Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 10-jähriger Anwendung bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

Alter bei Beginn der HET (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Nichtanwenderinnen einer HET über 10 Jahre (50–59 Jahre) *	Risikoquotient	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HET-Anwenderinnen nach 10 Jahren
<i>HET mit Estrogen-Monopräparat</i>			
50	26,6	1,3	7,1
<i>Kombiniertes Estrogen-Gestagen-Präparat</i>			
50	26,6	1,8	20,8

* Ermittelt anhand der Grundinzidenzen in England 2015 bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)
Hinweis: Da die Grundinzidenzen für Brustkrebs in EU-Ländern unterschiedlich sind, variiert auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.

Tabelle 5: US-amerikanische WHI-Studien – zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger Anwendung

Altersbereich (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placebo-Arm über 5 Jahre	Risikoquotient und 95 %-KI	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HET-Anwenderinnen über 5 Jahre (95 %-KI)
Estrogen-Monopräparat (CEE)			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	–4 (–6–0)* ²
Estrogen und Gestagen (CEE+MPA) ‡			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+ 4 (0–9)

² WHI-Studie bei Frauen ohne Uterus, die kein erhöhtes Brustkrebsrisiko zeigte

‡ Bei Beschränkung der Analyse auf Frauen, die vor der Studie keine HET angewendet hatten, war während der ersten 5 Behandlungsjahre kein erhöhtes Risiko ersichtlich; nach 5 Jahren war das Risiko höher als bei Nichtanwenderinnen.

Tabelle 6: WHI-Studien – zusätzliches VTE-Risiko über 5-jährige Anwendung

Altersbereich (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placebo-Arm über 5 Jahre	Risikoquotient und 95 %-KI	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HET-Anwenderinnen
Orales Estrogen-Monopräparat*³			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (–3–10)
Orale Estrogen-Gestagen-Kombination			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

³ Studie bei Frauen ohne Uterus

Risiko für einen ischämischen Schlaganfall

- Die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie und Estrogen-Gestagen-Therapie geht mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten relativen Risiko für einen ischämischen Schlaganfall einher. Das Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall ist unter einer HET nicht erhöht.
- Dieses relative Risiko ist unabhängig vom Alter oder von der Anwendungsdauer. Da das Grundrisiko jedoch stark vom Alter abhängt, erhöht sich das Gesamtrisiko für einen Schlaganfall bei Frauen unter einer HET mit zunehmendem Alter (siehe Abschnitt 4.4).

Siehe Tabelle 7 auf Seite 6

Weitere Nebenwirkungen, die in Zusammenhang mit einer Estrogen-/Gestagen-Behandlung gemeldet wurden:

- Gallenblasenerkrankungen
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Chloasma, Erythema multiforme, Erythema nodosum, Purpura vaskulär
- Wahrscheinliche Demenz über dem Alter von 65 Jahren (siehe Abschnitt 4.4).

Allurarot (E 129) kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Estradiol und Gestagen sind Substanzen mit niedriger Toxizität. Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, schmerempfindliche Brüste, Schwindelgefühl, Abdominalschmerz, Benommenheit/Ermüdung und Abbruchblutungen können im Falle einer Überdosierung auftreten. Es ist unwahrscheinlich, dass eine spezifische oder symptomatische Behandlung erforderlich wird.

Die vorstehenden Angaben gelten auch für Überdosierungen bei Kindern.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Der ATC-Code ist G03FA04, Gestagene und Estrogene.

Estradiol

Der Wirkstoff, synthetisches 17β-Estradiol, ist chemisch und biologisch mit dem körpereigenen humanen Estradiol identisch. Er substituiert den Verlust der Estrogenproduktion bei menopausalen Frauen und lindert die menopausalen Symptome.

Progesteron

Der Wirkstoff, Progesteron, ist ein natürliches Gestagen, das chemisch und biologisch mit dem körpereigenen humanen Progesteron identisch ist. Da Estrogene das Endometriumwachstum fördern, erhöht die alleinige Gabe von Estrogen das Risiko von Endometriumhyperplasie und -karzinom. Die Zugabe eines Gestagens reduziert das estrogenbedingte Risiko einer Endometriumhyperplasie bei Frauen ohne Hysterektomie deutlich.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Bijuva (1 mg Estradiol/100 mg Progesteron) wurde bei 726 postmenopausalen Frauen, die an einer Phase-3-Prüfung teilnahmen, bewertet. Dabei wurden 141 Frauen mit 1 mg Estradiol/100 mg Progesteron behandelt und 135 erhielten ein Placebo. Die endometriale Sicherheit wurde bei 268 Frauen über einen Zeitraum von einem Jahr beurteilt.

Linderung der durch den Estrogenmangel verursachten Symptome und Blutungsmuster:

Eine Linderung der menopausalen Symptome wurde in den ersten Wochen der Behandlung erreicht. In einer 12-wöchigen Studie bewirkte 1 mg Estradiol/100 mg Progesteron im Vergleich mit dem Placebo in Woche 4 und 12 eine signifikante Verringerung der Anzahl und Schwere von Hitzewallungen.

In dieser Studie wurde Amenorrhoe bei 82,6% der Frauen, die 1 mg Estradiol/100 mg Progesteron erhielten, während der Monate 10 und 12 beobachtet. Blutungen und/oder Schmierblutungen traten in der Gruppe, die 1 mg Estradiol/100 mg Progesteron erhielt, bei 30,1% der Frauen in den ersten 3 Behandlungsmonaten und bei 17,4% während der Monate 10 bis 12 auf.

Endometriale Sicherheit

Die Wirkungen von 1 mg Estradiol/100 mg Progesteron (Bijuva) auf das Endometrium wurden in der 52-wöchigen Prüfung bewertet. Während der Prüfung ergaben Untersuchungen von Biopsien des Endometriums, die nach 12 Monaten oder bei vorzeitigem Abbruch der Prüfung entnommen wurden, bei Frauen unter Bijuva-Kapseln (1 mg Estradiol/100 mg Progesteron) einen Fall einer einfachen Endometriumhyperplasie ohne Atypie und keinen Fall von Endometriumkarzinom (N = 1/268, 0,37%; 2-seitiger 95 %-KI: 1,83%).

Außerdem wurde vier (4) Fälle einer ungeordneten Proliferation des Endometriums im Zusammenhang mit Bijuva-Kapseln (1 mg Estradiol/100 mg Progesteron) festgestellt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die orale Resorption sowohl von Estradiol als auch Progesteron unterliegen dem First-Pass-Metabolismus.

Einfluss von Nahrung

Die gleichzeitige Aufnahme von Nahrung erhöhte das Maß der Resorption (AUC) und die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) der Progesteron-Komponente von Bijuva gegenüber dem Nüchternzustand bei Anwendung einer Dosis von 100 mg. Die gleichzeitige

Nahrungsaufnahme hatte keine Wirkung auf die AUC der Estradiol-Komponente von Bijuva, jedoch erfolgte die Resorption im nüchternen Zustand schneller als im nicht nüchternen Zustand. Durch Nahrung stieg die C_{max} und AUC von Progesteron um 82 % bzw. das 2,7-Fache gegenüber dem Nüchternzustand.

Nach Einnahme mehrerer Dosen Bijuva 1 mg/100 mg Kapseln (Estradiol und Progesteron) **im nicht nüchternen Zustand** beträgt die t_{max} (die Zeit, zu der die maximale Konzentration erreicht wird) für Estradiol ungefähr 5 Stunden und für Progesteron ungefähr 3 Stunden (siehe Tabelle 2 unten). Der Steady-State für die Estradiol- und Progesteron-Komponenten von Bijuva sowie Estron, den Hauptmetaboliten von Estradiol, wird innerhalb von 7 Tagen erreicht.

Siehe Tabelle 8

Estradiol

Estradiol wird weitgehend während der oralen Resorption in der gastrointestinalen Schleimhaut und in der Leber verstoffwechselt. Orales Estradiol wird durch den First-Pass-Effekt in der Leber weitgehend metabolisiert und hat eine absolute Bioverfügbarkeit von 5 % bis 10 % der angewendeten Dosis. Orales Estradiol weist über den Dosisbereich bis zu 4 mg eine dosisproportionale Pharmakokinetik auf.

Mikronisiertes Progesteron

Oral angewendetes Progesteron wird durch den First-Pass-Effekt in der Leber weitgehend metabolisiert. Die absolute Bioverfügbarkeit von mikronisiertem Progesteron ist nicht bekannt. Die relative Bioverfügbarkeit von oralem Progesteron verglichen mit intramuskulärem Progesteron liegt bei etwa 10 %.

Tabelle 7: Zusammengefasste WHI-Studien – zusätzliches Risiko für einen ischämischen Schlaganfall*⁴ über 5-jährige Anwendung

Altersbereich (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placebo-Arm über 5 Jahre	Risikoquotient und 95 %-KI	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HET-Anwenderinnen
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

⁴ Es wurde nicht zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall unterschieden.

Tabelle 8: Mittelwert (SD) der pharmakokinetischen Steady-State-Parameter nach Gabe von Kapseln mit 1 mg Estradiol/100 mg Progesteron an gesunde postmenopausale Frauen (Nicht-Nüchternzustand, Baseline-korrigiert, an Tag 7)

Dosisstärke (Estradiol/Progesteron)	Bijuva 1 mg/100 mg Mittelwert (SD)	
Estradiol	N	
AUC _{0–τ} (pg·h/ml)	20	772,4 (384,1)
C _{max} (pg/ml)	20	42,27 (18,60)
C _{avg} (pg/ml)	19	33,99 (14,53)
C _{trough} (pg/ml)	20	28,63 (18,14)
t _{max} (h)	19	4,93 (4,97)
t _{1/2} (h)*	19	26,47 (14,61)
Estron		
AUC _{0–τ} (pg·h/ml)	20	4594 (2138)
C _{max} (pg/ml)	20	238,5 (100,4)
C _{avg} (pg/ml)	20	192,1 (89,43)
C _{trough} (pg/ml)	20	154,9 (81,42)
t _{max} (h)	20	5,45 (3,47)
t _{1/2} (h)*	19	22,37 (7,64)
Progesteron		
AUC _{0–τ} (ng·h/ml)	20	18,05 (15,58)
C _{max} (ng/ml)	20	11,31 (23,10)
C _{avg} (ng/ml)	20	0,76 (0,65)
C _{trough} (ng/ml)	20	0,17 (0,15)
t _{max} (h)	20	2,64 (1,51)
t _{1/2} (h)	18	9,98 (2,57)

* Effektive t_{1/2}. Berechnet als $24 \cdot \ln(2) / \ln(\text{Akkumulationsverhältnis} / (\text{Akkumulationsverhältnis} - 1))$ für Probandinnen mit einem Akkumulationsverhältnis > 1.

Abkürzungen: AUC_{0–τ} = Fläche unter der Konzentration-Zeit-Kurve innerhalb des Anwendungsintervalls im Steady-State, C_{avg} = durchschnittliche Konzentration im Steady-State, C_{max} = maximale Konzentration, SD = Standardabweichung, t_{max} = Zeit bis zur maximalen Konzentration, t_{1/2} = Halbwertszeit

Bijuva 1 mg/100 mg Weichkapseln

Mikronisiertes Progesteron weist für 100 und 300 mg eine dosisproportionale Pharmakokinetik auf.

Verteilung

Estradiol

Estradiol ist in hohem Maß an Protein (ca. 95 % bis 98 %), lose an Albumin oder fest an sexualhormonbindendes Globulin, das Hauptbindungsprotein, gebunden.

Progesteron

Progesteron ist weitgehend an Serumproteine gebunden (ca. 97 %). Ungefähr 17 % des zirkulierenden Progesterons ist mit hoher Affinität an Transcortin und 80 % mit geringer Affinität an Albumin gebunden.

Elimination

Nach wiederholter Gabe von Bijuva 1 mg/100 mg Kapseln (Estradiol und Progesteron) betrug die Halbwertszeit von Estradiol etwa 26 Stunden. Die Halbwertszeit von Progesteron lag nach wiederholter Gabe bei ungefähr 10 Stunden.

Stoffwechsel

Estradiol

Estradiol durchläuft eine rasche Biotransformation in der Leber und wird vorwiegend in Estron und Estriol umgewandelt. Es besteht ein dynamisches wechselseitiges Konvertierungssystem zwischen Estradiol, Estron und Estronsulfat sowie Estradiolsulfat, die sowohl als Metaboliten als auch als Vorläufer betrachtet werden können. Estrogene durchlaufen auch eine enterohepatische Rezirkulation über die Sulfat- und Glucuronidkonjugation in der Leber, biliäre Sekretion von Konjugaten in das Intestinum und Hydrolyse im Darm, gefolgt von Rückresorption.

Progesteron

Progesteron wird hauptsächlich von der Leber verstoffwechselt, zum Großteil in Pregnandiole und Pregnanolone. Pregnandiole und Pregnanolone werden in der Leber zu Glucuronid- und Sulfatkonjugaten konjugiert.

Ausscheidung

Estradiol

Estradiol, Estron und Estriol werden zusammen mit Glucuronid- und Sulfatkonjugaten im Urin ausgeschieden.

Progesteron

Die Glucuronid- und Sulfatkonjugate von Progesteronmetaboliten werden im Urin eliminiert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Neben den Angaben, die bereits in anderen Abschnitten der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels enthalten sind, liegen keine zusätzlichen präklinischen Daten zur Sicherheit vor, die für den Verschreibenden bei der Zielpopulation von Relevanz sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Glycerolmonocaprylocaprat (Ph. Eur.)
 Macrogolglycerollaurate (Ph. Eur.) (32)

Kapselhülle:

Gelatine

Gelatinehydrolysat
 Glycerol (E 422)
 Allurarot (E 129)
 Titandioxid (E 171)
 Gereinigtes Wasser

Drucktinte (Opacode® weiß WB):

Propylenglykol (E 1520)
 Titandioxid (E 171)
 Poly(phthalsäure-co-vinylacetat) (1,2-1,7 : 1)
 Macrogol 400 (E 1521)
 Ammoniak-Lösung 28 % (E 527)

6.2 Inkompatibilitäten

Keine

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PE/PCTFE-Aluminium-Blisterpackungen mit 28 oder 84 Gelatine-Kapseln. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht mehr benötigte Bijuva-Kapseln sollten nicht im Abwasser oder die kommunale Kanalisation entsorgt werden. Die hormonellen Wirkstoffe in der Kapsel haben möglicherweise schädliche Wirkungen, wenn sie in die aquatische Umwelt gelangen. Die Kapseln sollten in einer Apotheke abgeben oder auf andere sichere Weise entsprechend den lokalen Anforderungen entsorgt werden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

2205034.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

24. September 2021

10. STAND DER INFORMATION

September 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt