

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CETURA 0,5 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 0,5 mg Estradiol als Estradiol-Hemihydrat.

Hilfsstoff(e) mit bekannter Wirkung: Lactose, Natrium

Enthält 159 mg Lactose als Lactosemonohydrat pro Tablette.

Enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

CETURA ist eine weiße, runde Tablette mit einer Bruchkerbe auf einer Seite.

Diese Bruchkerbe dient zum Teilen der Tablette in zwei gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

CETURA wird verwendet bei:

- Pubertätsinduktion bei Mädchen (auch beim Turner-Syndrom)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Pubertätsinduktion bei Mädchen

Mädchen: Anfangsdosis 5 µg (0,005 mg)/kg KG/Tag in einer Einzeldosis.

Erhöhen Sie die Dosis alle 6–9 Monate, bis eine Durchbruchblutung auftritt. Titrationsschema: 0,25 mg (½ Tablette), 0,5 mg (1 Tablette), 1 mg (2 Tabletten), 1,5 mg (3 Tabletten), 2 mg (4 Tabletten).

Bei Kindern mit einem Körpergewicht von weniger als 50 kg ist die Anfangsdosis höher als 5 µg (0,005 mg)/kg KG/Tag, wenn eine halbe Tablette verordnet wird. Bei Kindern mit einem Körpergewicht von weniger als 50 kg sollte der behandelnde Arzt die gewünschte Anfangsdosis festlegen.

Die Höchstdosis beträgt 2 mg/Tag.

Nach 2 Jahren oder beim Auftreten von Schmier- oder Durchbruchblutungen ist ein zyklisches Progestagen hinzuzufügen. Das Progestagen sollte an den ersten 12–14 Tagen des Monats gegeben werden (z. B. 5–10 mg Dydrogesteron oder 5–10 mg Medroxyprogesteron/Tag).

Sobald die Dosis von 2 mg Estradiol erreicht ist, sollte auf eine Kombinationspille oder eine Antibabypille umgestellt werden.

4.3 Gegenanzeigen

CETURA nicht verwenden bei:

- Bekannter Überempfindlichkeit gegen Estradiol oder einen der sonstigen Bestandteile von CETURA
- Porphyrie
- Venöser Thromboembolie in der Vorgeschichte oder aktiver venöser Thromboembolie (tiefer Venenthrombose, Lungenembolie)
- Aktiven oder kürzlich aufgetretenen arteriellen thromboembolischen Erkrankungen (Angina pectoris, Myokardinfarkt)
- Akuten Lebererkrankungen, solange sich die Leberfunktionen nicht normalisiert haben
- Estrogen-abhängige Tumore
- Mammakarzinom in der Vorgeschichte
- Endometriumhyperplasie
- Ungeklärten vaginalen Blutungen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei ärztlicher Untersuchung/Nachuntersuchung

Zur Bestätigung einer gonadalen Dysfunktion sollte vor Beginn der Behandlung die FSH-Konzentration im Blut gemessen werden (erhöhter FSH-Wert). Ist der FSH-Wert normal, sollte eine Ultraschalluntersuchung des Unterbauchs in Betracht gezogen werden, um festzustellen, ob Follikel (als Prädiktor für den Gonadenstatus) sichtbar sind.

Vor Beginn der Therapie sollte auch ein Unterbauch-Ultraschall durchgeführt werden, um die Größe der Gebärmutter zu bestimmen.

Hinzufügen eines Progestagens nach 2 Jahren oder nach Schmier-/Durchbruchblutungen

Um eine Endometriumhyperplasie zu verhindern, sollte die Behandlung um ein Progestagen ergänzt werden. Bei der Pubertätsinduktion ist dies nach 2 Jahren Estrogentherapie oder – beim Auftreten von Schmier- oder Durchbruchblutungen – bereits früher der Fall. Mit zyklischem Progestagen wird nicht sofort begonnen, da in diesem Alter die Brust- und Gebärmutterentwicklung noch normal verlaufen sollte.

Fälle, die besondere Vorsicht erfordern

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von CETURA ist geboten bei Patienten:

- mit Diabetes mellitus
- Estrogene können die periphere Insulinresistenz und die Glucosetoleranz beeinflussen. Patienten mit Diabetes mellitus sollten insbesondere zu Beginn der Estrogenbehandlung sorgfältig überwacht werden.

- mit Lactoseintoleranz

CETURA enthält 159 mg Lactose. Patienten mit seltenen Erbkrankheiten wie Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Langfristige Risiken

Es liegen noch keine ausreichenden Daten über Langzeitwirkungen vor. Langfristige Daten stammen aus der Verwendung von Estrogenen zur Empfängnisverhütung. Bei der Verwendung von Estrogenen zur Empfängnisverhütung wurden langfristige Risiken festgestellt. Es ist nicht bekannt, ob diese erhöhten Risiken auch für Mädchen und Frauen gelten, die gegen den Hypoestrogenismus beim Turner-Syndrom behandelt werden. Der behandelnde Arzt sollte stets auf mögliche Herz- und Gefäßerkrankungen beziehungsweise Malignitäten achten.

Herz- und Gefäßerkrankungen

Die Anwendung von Hormonpräparaten bei postmenopausalen Frauen und bei prämenopausalen Frauen zur Empfängnisverhütung erhöht die Inzidenz venöser Thromboembolien. Dies gilt insbesondere bei positiver Familienanamnese, starker Adipositas, systemischem Lupus erythematodes sowie sonstigen kardiovaskulären Erkrankungen in der Vorgeschichte. Darüber hinaus haben Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen in der Vorgeschichte (wie Vorhofflimmern, Hypertonie, Herzklappenerkrankungen) ein erhöhtes Risiko für arterielle thromboembolische Komplikationen. Das Risiko in Bezug auf venöse und arterielle Thromboembolien ist im ersten Behandlungsjahr am höchsten. Studien mit postmenopausalen Frauen haben ein erhöhtes Risiko für koronare Herzkrankheiten und Schlaganfälle aufgezeigt.

Malignitäten

Bei der Verwendung von Estrogenen zur Empfängnisverhütung wurde eine leicht erhöhte Inzidenz von Mammakarzinomen festgestellt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Estradiol

Der Estrogenmetabolismus kann sich bei gleichzeitiger Anwendung von Substanzen erhöhen, die bekanntermaßen metabolisierende Enzyme induzieren, insbesondere Cytochrom-P450-Enzyme (CYP3A4) und glucuronidierende Enzyme (UGT). Zu den Substanzen, von denen bekannt ist, dass sie den (CYP3A4-)Stoffwechsel induzieren können, gehören Antiepileptika (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin), antibakterielle Mittel (z. B. Rifampicin, Rifabutin), antivirale Mittel (Nevirapin, Efavirenz, Ritonavir, Nelfinavir), Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Griseofulvin) und phytotherapeutische Präparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten. Klinisch kann ein erhöhter Estrogenmetabolismus zur Verringerung des Estradiol-Plasmaspiegels und zu Veränderungen im Menstruationszyklus führen.

Auswirkungen von Estradiol auf andere Arzneimittel

Estradiol kann den Metabolismus und die Wirkungen anderer Arzneimittel beeinflussen. Dadurch kann es erforderlich sein, die Dosierung bestimmter Arzneimittel anzupassen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

CETURA ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Tritt während der Behandlung mit CETURA eine Schwangerschaft ein, sollte die Behandlung abgebrochen werden; sofern dies nicht zur Verbesserung der Uterusfunktion angezeigt ist.

Bislang deuten die Ergebnisse der meisten epidemiologischen Studien, die für die Bewertung der Auswirkungen einer unbeabsichtigten fetalen Estrogenexpositionen relevant sind, nicht auf ein teratogenes oder fetotoxisches Risiko hin.

Stillzeit

Estradiol wird in geringem Umfang in die Muttermilch ausgeschieden. Es wurden keine nachteiligen Auswirkungen auf den Säugling beobachtet. CETURA kann während der Stillzeit sicher angewendet werden.

Fertilität

Was die Behandlung mit Estradiol bei Hypoestrogenismus betrifft, sind keine nachteiligen Auswirkungen auf die Fertilität bekannt. Eine positive Auswirkung auf die Fertilität bei Patientinnen mit Turner-Syndrom ist aufgrund der Wiederherstellung der normalen Funktion des Endometriums möglich.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Es liegen noch keine ausreichenden Daten über Nebenwirkungen vor.

In einer kontrollierten klinischen Studie an Jugendlichen mit Turner-Syndrom (n=41) traten die nachstehend genannten Nebenwirkungen auf. Die Häufigkeit in der Studienpopulation ist bei der jeweiligen Nebenwirkung aufgeführt.

Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)

- Lymphödeme (n=3, häufig $\geq 1/100$, $< 1/10$)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

- Vermehrte Häufigkeit und Größe von Muttermalen (n=1, häufig $\geq 1/100$, $< 1/10$)

Erkrankungen des Nervensystems

- Kopfschmerzen
- Verschlimmerung der Migräne
- Stimmungsschwankungen

Augenerkrankungen

- Augenreizung beim Tragen von Kontaktlinsen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

- Übelkeit
- Erbrechen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

- Erythema nodosum

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

- Muskelkrämpfe

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

- Empfindliche Brüste
- Schmerzhaftes Brüste
- Vergrößerung der Brüste
- Verfärbung der Brustwarzen

Allgemeine Erkrankungen

- Gewichtsveränderungen

4.9 Überdosierung

Die Symptome einer Überdosierung sind im Allgemeinen nicht schwerwiegend. Bei Überdosierung können Übelkeit und Erbrechen auftreten. Die Behandlung sollte symptomatisch erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Estrogene, ATC-Code: G03CA03

Der Wirkstoff, synthetisches Estradiol, ist chemisch und biologisch mit endogenem menschlichem Estradiol identisch. Es ersetzt die fehlende körpereigene Estrogenproduktion.

Estradiol löst die sekundären Geschlechtsmerkmale aus und erhält sie aufrecht.

Menschen mit Hypoestrogenismus aufgrund des Turner-Syndroms haben ein erhöhtes Risiko für Begleiterkrankungen wie Osteoporose. Estrogene schützen vor Osteoporose.

Da Estrogene die Proliferation des Endometriums stimulieren, besteht ein erhöhtes Risiko für Endometriumhyperplasie und -karzinom. Der Zusatz eines Progestagens zur Estrogentherapie verhindert dieses erhöhte Risiko.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach der Einnahme wird Estradiol vollständig resorbiert. Nach der Einnahme einer Dosis von 0,5 mg erreicht Estradiol innerhalb von 8 Stunden eine maximale Plasmakonzentration von etwa 25 pg/ml.

Metabolismus

Nach der Einnahme sind etwa 5–10 % der Dosis sofort als Estradiol bioverfügbar. Estradiol unterliegt einem umfangreichen First-Pass-Effekt, wobei ein erheblicher Teil der eingenommenen Dosis bereits in der Magen-Darm-Schleimhaut metabolisiert wird. Zusammen mit dem präsystemischen Metabolismus in der

Leber werden etwa 95 % der eingenommenen Dosis metabolisiert, bevor sie in den systemischen Kreislauf gelangt. Die wichtigsten Metaboliten sind Estron, Estronsulfat und Estradiolglucuronid.

Verteilung

Estradiol und seine Metaboliten zirkulieren gebunden an SHBG (37 %) und an Albumin (61 %), wobei nur etwa 2 % ungebunden sind.

Estradiol kann die Serumkonzentrationen von SHBG dosisabhängig leicht erhöhen.

Elimination

Aufgrund des großen zirkulierenden Depots an Estrogensulfaten und -glucuroniden sowie der enterohepatischen Rezirkulation stellt die terminale Halbwertszeit von Estradiol nach der Einnahme einen zusammengesetzten Parameter dar, der von all diesen Prozessen abhängt und im Bereich von etwa 13–20 Stunden liegt.

Estradiol und seine Metaboliten werden in erster Linie über den Urin eliminiert. Etwa 10 % werden über den Stuhl ausgeschieden.

Steady-State-Bedingungen

Die Pharmakokinetik von Estradiol wird durch den SHBG-Spiegel beeinflusst. Bei jungen Frauen setzt sich der gemessene Estradiol-Plasmaspiegel aus dem endogenen Estradiol (sofern vorhanden) und dem eingenommenen Estradiol zusammen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In präklinischen Studien hat sich herausgestellt, dass Estradiol krebserregend ist. In Tierversuchen wurde eine gewisse Reproduktionstoxizität festgestellt, und zwar in höheren als den klinisch relevanten Dosen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Lactosemonohydrat
Natriumstärkeglycolat (Typ A)
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Keine.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Unter 25 °C aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

CETURA 0,5 mg Tabletten sind in einer Faltschachtel mit 3 PVC/Alu-Blisterpackungen zu je 10 Tabletten erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

ACE Pharmaceuticals BV
Schepenveld 41
3891 ZK Zeewolde
ace@ace-pharm.nl

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

RVG 110115

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

Die letzte Teiländerung betrifft den Abschnitt 2: Oktober 2018