

**1. Bezeichnung der Arzneimittel**

Merimono® 1 mg Filmtabletten  
Merimono® 2 mg Filmtabletten

**2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

1 Filmtablette Merimono 1 mg enthält:  
1 mg Estradiolvalerat  
(entsprechend 0,764 mg Estradiol)

1 Filmtablette Merimono 2 mg enthält:  
2 mg Estradiolvalerat  
(entsprechend 1,528 mg Estradiol)

Diese Arzneimittel enthalten Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. Darreichungsform**

Filmtablette

Merimono 1 mg Filmtabletten

Grau-blaue Filmtablette mit dem Aufdruck „OC“ auf einer Seite und „CG“ auf der anderen.

Merimono 2 mg Filmtabletten

Blaue Filmtablette mit dem Aufdruck „OD“ auf einer Seite und „CG“ auf der anderen.

**4. Klinische Angaben**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei Estrogenmangelsymptomen bei hysterektomierten Frauen nach der Menopause.

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

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Täglich 1 mg bis 2 mg Estradiolvalerat. Die Dosierung kann dem Schweregrad der Symptome oder dem klinischen Ansprechen angepasst werden. Merimono<sup>1</sup> kann von hysterektomierten Patientinnen durchgehend angewandt werden.

Sowohl für den Beginn als auch für die Fortführung einer Behandlung postmenopausaler Symptome ist die niedrigste wirksame Dosis für die kürzest mögliche Therapiedauer anzuwenden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Bei hysterektomierten Frauen wird der Zusatz eines Gestagens nicht empfohlen, außer in Fällen, in denen früher eine Endometriose diagnostiziert wurde.

Vergessen einer Tablette

Wurde die Einnahme einer Tablette vergessen, sollte sie innerhalb von 12 Stunden nach dem üblichen Zeitpunkt eingenommen werden; andernfalls wird diese Tablette verworfen und die übliche Tablette am nächsten Tag eingenommen.

Anwendung bei Kindern

Merimono darf nicht an Kinder verabreicht werden.

Anwendung bei Patientinnen im höheren Lebensalter

Bei älteren Patientinnen soll Merimono nur zur Kontrolle postmenopausaler Symptome verwendet werden.

**4.3 Gegenanzeigen**

- Bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht;
- estrogenabhängiger maligner Tumor bzw. ein entsprechender Verdacht (vor allem Endometriumkarzinom);
- nicht abgeklärte Blutung im Genitalbereich;
- unbehandelte Endometriumhyperplasie;
- schwere Nierenfunktionsstörungen;
- akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die relevanten Leberenzym-Werte nicht normalisiert haben;
- frühere oder bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (vor allem tiefe Venenthrombose, Lungenembolie);
- bekannte thrombophile Erkrankungen (z. B. Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombin-Mangel, siehe Abschnitt 4.4);
- bestehende oder erst kurze Zeit zurückliegende arterielle thromboembolische Erkrankungen (vor allem Angina pectoris, Myokardinfarkt);
- Porphyrie;
- bekannte Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

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

Es liegen nur begrenzte Daten zur Bewertung der Risiken einer HRT bei 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 Merimono auftritt bzw. sich verschlechtert:

- 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 erythematoses (SLE);
- Endometriumhyperplasie in der Vorgeschiechte (siehe unten);
- Epilepsie;
- Asthma;
- Otosklerose.

Gründe für einen sofortigen Therapieabbruch

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

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

Endometriose und Endometriumkrebs

Ungehinderte Estrogenstimulation kann zu einer prä-malignen oder malignen Transformation residueller Endometrioseherde führen. Daher sollte in Betracht gezogen werden, in den Fällen ein Gestagen zusätzlich zur Estrogensubstitutionstherapie zu geben, in denen aufgrund 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).

<sup>1</sup> Im folgenden Text steht „Merimono“ für „Merimono 1 mg Filmtabletten und Merimono 2 mg Filmtabletten“.

**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.

**Venöse Thromboembolie**

Eine HRT ist mit einem 1,3- bis 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).

Zu den allgemein anerkannten VTE-Risikofaktoren gehören die Anwendung von Estrogenen, ein höheres Alter, größere Operationen, längere Immobilisierung, erhebliches Übergewicht (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), Schwangerschaft/Wochenbett, systemischer Lupus erythematodes (SLE) und Krebs.

Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen bei VTE.

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). Bei Patientinnen unter einer dauerhaften Behandlung mit Antikoagulanzen sollte vor der Anwendung einer HRT das Risiko-Nutzen-Verhältnis sorgfältig abgewogen werden.

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.

Sollte sich eine VTE nach Beginn der HRT entwickeln, muss das Arzneimittel abgesetzt werden. Die Patientinnen sollten darauf hingewiesen werden, dass sie sofort Kontakt mit ihrem Arzt aufnehmen müssen, wenn sie mögliche Symptome einer Thromboembolie bemerken (insbesondere schmerzhafte Schwellung eines Beins, plötzlicher Schmerz im Brustkorb, Atemnot).

**Koronare Herzkrankheit**

Es gibt keine Hinweise aus randomisierten, kontrollierten Studien, dass eine kombinierte HRT mit Estrogen und Gestagen oder eine Estrogen-Monotherapie Frauen vor einem Myokardinfarkt schützt, unabhängig davon, ob bei ihnen eine koronare Herzkrankheit vorliegt oder nicht.

**Kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie**

Das relative Risiko einer koronaren Herzkrankheit ist unter einer kombinierten HRT mit Estrogen und Gestagen geringfügig erhöht. Da das Ausgangsrisiko für eine koronare Herzkrankheit in hohem Maß altersabhängig ist, ist die Zahl der zusätzlich auftretenden Fälle, die auf die HRT aus Estrogen und Gestagen zurückgehen, bei 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).

**Ovarialkarzinom**

Das Ovarialkarzinom ist viel seltener als Brustkrebs. Die Langzeitanwendung (mindestens 5 bis 10 Jahre) von Estrogen-Monozarzneimitteln zur Hormonsubstitutionstherapie (HRT) 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).

**Sonstige Erkrankungszustände**

Estrogene können eine Flüssigkeitsretention bewirken; daher müssen Patientinnen mit kardialen oder renalen Funktionsstörungen sorgfältig beobachtet werden.

Frauen mit vorbestehender Hypertriglyceridämie müssen während einer Estrogen- oder Hormonsubstitutionstherapie engmaschig

überwacht werden, weil im Zusammenhang mit einer Estrogentherapie unter derartigen Umständen von seltenen Fällen eines starken Triglyzeridanstiegs im Plasma mit der Folge einer Pankreatitis berichtet wurde.

Estrogene erhöhen die Konzentration des thyroxinbindenden Globulins (TBG), wodurch es zu einem Anstieg des gesamten zirkulierenden Schilddrüsenhormons kommt, was anhand des proteingebundenen Iods (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 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/Renin-Substrat, Alpha-1-Antitrypsin, Coeruloplasmin).

Bei Patienten, die eine Schilddrüsen-Hormonersatzbehandlung benötigen und zusätzlich Estrogene einnehmen, sollte die Schilddrüsenfunktion regelmäßig überprüft werden, um zu gewährleisten, dass die Schilddrüsenhormonspiegel in einem akzeptablen Bereich bleiben.

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.

Estrogene können Symptome eines Angioödems auslösen oder verstärken, insbesondere bei Frauen mit hereditärem Angioödem.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Merimono nicht einnehmen.

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

Der Metabolismus der Estrogene kann durch die gleichzeitige Anwendung von Substanzen verstärkt werden, die Arzneimittel-metabolisierende Enzyme, vor allem die Cytochrom-P-450-Enzyme, induzieren. Zu diesen Substanzen gehören Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) und Antiinfektiva (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz).

Ritonavir und Nelfinavir haben, wenn sie zeitgleich mit Steroidhormonen angewandt werden, enzymstimulierende Eigenschaften, obwohl sie eigentlich als starke Enzymhemmer bekannt sind.

Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können den Metabolismus der Estrogene induzieren.

Durch eine Estrogentherapie können einige Labortests beeinflusst werden, wie beispielsweise Glucosetoleranz- oder Schilddrüsenfunktionstests.

**4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

Nicht zutreffend, da Merimono nur bei Frauen ohne Uterus indiziert ist.

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

Es wurden keine beeinträchtigenden Wirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder auf die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen festgestellt.

**4.8 Nebenwirkungen**

Tabelle 1 zeigt zusammengefasst Nebenwirkungen aus früheren klinischen Studien und aus Erfahrungen nach Markteinführung. Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA Systemorganklassen aufgeführt, die Häufigkeit ist nicht bekannt.

**Tabelle 1 Nebenwirkungen**

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)  
Brustkrebs.

Psychiatrische Erkrankungen  
Depression, depressive Verstimmung, gesteigerte Libido.

Erkrankungen des Nervensystems  
Benommenheit, Schwindel, Kopfschmerzen.

Herzerkrankungen

Kardiale Störung, Palpitationen.

Gefäßerkrankungen

Embolie, Thrombophlebitis, Bluthochdruck, Nasenbluten.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Erbrechen, abdominelle Schmerzen, Dyspepsie, Blähungen, Übelkeit.

Leber- und Gallenerkrankungen

Gallestauung.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Urtikaria, Ausschlag, generalisierter Juckreiz, Alopezie.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Unangenehmes Gefühl in der Brust, Brustschmerzen, vaginaler Ausfluss.

Untersuchungen

Verminderte Glukosetoleranz, Gewichtszunahme.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Ödem.

Brustkrebs

- Bei Frauen, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie über mehr als 5 Jahre durchgeführt hatten, war das Risiko für eine Brustkrebsdiagnose bis zu 2-fach erhöht.
- Bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie ist das erhöhte Risiko deutlich geringer als bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten.
- Die Höhe des Risikos ist abhängig von der Anwendungsdauer (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 2

**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

Tabelle 3

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

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz bei 1.000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Relatives Risiko (95%-KI)	Zusätzliche Fälle bei 1.000 HRT-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren (95%-KI)
Estrogen-Monotherapie (CEE)			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	–4 (–6–0)*
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.

- Die Ergebnisse der größten randomisierten, placebokontrollierten Studie (WHI-Studie) und der größten epidemiologischen Studie (MWS) sind nachfolgend dargestellt:

Siehe Tabellen 2 und 3

Endometriumkarzinom

**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-Monarzneimitteln 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.

Venöse Thromboembolien

Das relative 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- bis 3-Fache erhöht. Das Auftreten eines solchen Ereignisses ist während des ersten Behandlungsjahres wahrscheinlicher als in den Folgejahren der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4). Die diesbezüglichen Ergebnisse der WHI-Studien sind im folgenden Abschnitt dargestellt:

Siehe Tabelle 4 auf Seite 4

Koronare Herzkrankheit

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

Schlaganfall

Die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie oder einer kombinierten Estrogen-Gestagen-Therapie ist verbunden mit einem

Tabelle 4

**WHI-Studien – zusätzliches Risiko für VTE nach 5-jähriger HRT**

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Relatives Risiko (95%o-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-Einnahme			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

\* Studie bei Frauen ohne Uterus

Tabelle 5

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

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placebo-Arm über 5 Jahre	Relatives Risiko (95%o-KI)	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen über 5 Jahre
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

\* Es wurde nicht zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall unterschieden.

bis zu 1,5-fach erhöhten Risiko für einen ischämischen Schlaganfall. Das Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall ist unter einer HRT nicht erhöht.

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

Siehe Tabelle 5

In Zusammenhang mit einer Estrogen-/Gestagen-Behandlung wurden weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen berichtet:

- Erkrankung der Gallenblase;
- Haut- und Unterhauterkrankungen: Chloasma, Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura;
- wahrscheinliche Demenz bei Frauen im Alter von über 65 Jahren (siehe Abschnitt 4.4);
- Endometriumhyperplasie;
- cholestatische Gelbsucht;
- Cholelithiasis;
- Uterusleiomyom;
- anormaler Leberfunktionstest;
- Diarrhö;
- Migräne;
- Schmerzen in den Gliedmaßen;
- Brustspannen;
- trockene Augen;
- Veränderungen in der Zusammensetzung des Tränenfilms.

**4.9 Überdosierung**

Es wurden keine gesundheitsschädigenden Wirkungen aufgrund von Überdosierung mitgeteilt. Es gibt keine spezifischen Antidote und eine erforderliche weitere Behandlung sollte rein symptomatisch ausgerichtet sein.

**5. Pharmakologische Eigenschaften**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Estrogene  
ATC-Code: G03CA03

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

Estradiolvalerat wird bei Estrogenmangelzuständen eingesetzt.

Nach der Menopause gehen die schützenden Effekte, die die endogenen Estrogene auf das weibliche kardiovaskuläre System zu haben scheinen, verloren. Deshalb nimmt bei Frauen das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen zu und wird dem bei Männern ähnlich.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Resorption

Estradiolvalerat wird, wie die meisten natürlichen Estrogene, sofort und vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt (GI) resorbiert. Wenn es oral in Dosen von 1–2 mg gegeben wird, werden Plasmaspitzenkonzentrationen von Estradiol im Allgemeinen 3–6 Stunden nach Einnahme beobachtet. Estradiol durchläuft auch den enterohepatischen Kreislauf.

Verteilung

Bei der systemischen Zirkulation wird Estradiol zu annähernd 52 % an Plasmaalbumin und zu 45–46 % an geschlechtshormonbindendes Globulin gebunden. Nur 2 % sind frei und biologisch aktiv.

Metabolismus

Estradiol unterliegt einem extensiven First-Pass-Effekt. Estradiol wird hauptsächlich in der Leber zu Estron metabolisiert und dann zu Estriol, Epi-Estriol und Catechol-Estrogenen, die dann zu Sulfaten und Glukuroniden konjugiert werden. Die Cytochrom-P-450-Isoformen CYP1A2 und CYP3A4 katalysieren die Hydroxylierung von Estradiol, wobei Estriol entsteht. Estriol wird im Menschen durch UGT1A1 und UGT2B7 glukuronidiert. Die Estradiol-Metaboliten werden über den enterohepatischen Kreislauf verstoffwechselt. Es wurden weitere Metaboliten (wie beispielsweise 2-Methoxy-, 2-Hydroxy-

3-Methoxy- und 4-Methoxy-Estradiol) identifiziert.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von Estradiol beträgt annähernd eine Stunde. Die systemischen Konzentrationen von Estradiol fielen 24 Stunden (Zeitspanne 6 bis 48 Stunden) nach Dosisgabe wieder auf den Ausgangswert (beispielsweise auf die Konzentration vor der Behandlung) zurück. Estradiol wird über die Nieren im Urin als Sulfat und Glukuronid-Ester ausgeschieden, während ein kleiner Anteil als unverändertes Estradiol ausgeschieden wird.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Die akute Toxizität von Estrogenen ist gering. Wegen ausgeprägter Speziesunterschiede besitzen tierexperimentelle Untersuchungsergebnisse nur einen beschränkten prädiktiven Wert für die Anwendung von Estrogenen beim Menschen.

Bei einigen Tierespezies erhöht die längerfristige, kontinuierliche Gabe von natürlichen und synthetischen Estrogenen die Tumorfrequenz in bestimmten hormonabhängigen Geweben.

**6. Pharmazeutische Angaben**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Merimono 1 mg Filmtabletten

Tablettenkern

- Lactose-Monohydrat
- Maisstärke
- Indigocarmin (Aluminiumsalz)
- Povidon (K 30)
- Talkum
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Tablettenüberzug

- Hypromellose
- Propylenglycol
- Natriumedetat (Ph.Eur.)
- Titandioxid
- Indigocarmin (Aluminiumsalz)

Merimono 2 mg Filmtabletten

Tablettenkern

- Lactose-Monohydrat
- Maisstärke
- Indigocarmin (Aluminiumsalz)
- Povidon (K 30)
- Talkum
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Tablettenüberzug

- Hypromellose
- Propylenglycol
- Titandioxid
- Indigocarmin (Aluminiumsalz)

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

- Merimono 1 mg Filmtabletten: 3 Jahre
- Merimono 2 mg Filmtabletten: 4 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

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

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Aluminium/UVPC-Bliester.  
Eine Packung enthält 28 bzw. 84 (3 × 28) Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

## 7. Inhaber der Zulassung

Novartis Pharma GmbH  
90327 Nürnberg

### *Hausadresse:*

Roonstraße 25  
90427 Nürnberg  
Telefon: (09 11) 273-0  
Telefax: (09 11) 273-12 653

### *Info-Service:*

Telefon: (0 18 02) 23 23 00 (0,06 € pro Anruf aus dem deutschen Festnetz; max. 0,42 € pro Minute aus dem deutschen Mobilfunknetz)  
Telefax: (09 11) 273-12 160

## 8. Zulassungsnummern

Merimono 1 mg Filmtabletten: 37986.00.00  
Merimono 2 mg Filmtabletten: 37986.01.00

## 9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassungen:  
09. Januar 1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 14. August 2007

## 10. Stand der Information

Januar 2013

## 11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig



Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin