

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Shyla 2,5 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 2,5 mg Tibolon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Tablette enthält 43,2 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß bis cremefarbene, runde Tabletten ohne Überzug, mit abgeschrägten Kanten und einem Durchmesser von 6 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung von Estrogenmangelsymptomen bei postmenopausalen Frauen, bei denen die Menopause mehr als ein Jahr zurückliegt.

Bei allen Frauen sollte einer Entscheidung, Shyla zu verschreiben, eine Bewertung der Gesamtrisiken der individuellen Patientin zugrunde gelegt werden. Insbesondere bei Frauen über 60 Jahren sollte auch das Schlaganfallrisiko berücksichtigt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Die Dosierung beträgt eine Tablette täglich. Die Tabletten sollten mit etwas Wasser oder einem anderen Getränk jeden Tag möglichst zur gleichen Uhrzeit eingenommen werden.

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

Eine separate Gestagen-Gabe sollte zusätzlich zur Behandlung mit Shyla nicht erfolgen.

Beginn der Behandlung mit Shyla

Frauen, bei denen die Menopause auf natürliche Weise einsetzt, sollten die Behandlung mit Shyla frühestens 12 Monate nach ihrer letzten natürlichen Monatsblutung beginnen. Im Falle einer operativ bedingten Menopause kann die Behandlung mit Shyla sofort begonnen werden. Bei Frauen, die mit Gonadotropin-Releasing-Hormon-(GnRH-) Analoga behandelt werden, zum Beispiel bei Endometriose, kann mit der Behandlung mit Shyla sofort begonnen werden.

Jede irreguläre/unerwartete Vaginalblutung, egal ob unter einer HRT-Behandlung oder nicht, sollte vor Beginn der Behandlung mit Shyla medizinisch abgeklärt werden, um eine Malignität auszuschließen (siehe Abschnitt 4.3).

Wechsel ausgehend von einem sequenziellen oder kombiniert-kontinuierlichen HRT-Präparat

Bei einem Wechsel ausgehend von einem sequenziellen HRT-Präparat sollte die Be-

handlung mit Shyla am Tag nach dem Beenden der vorherigen Behandlung begonnen werden. Bei einem Wechsel ausgehend von einem kombiniert-kontinuierlichen HRT-Präparat kann die Behandlung zu einem beliebigen Zeitpunkt begonnen werden.

Vergessen einer Dosis

Eine vergessene Dosis sollte, nachdem dies bemerkt wurde, schnellstmöglich eingenommen werden, es sei denn, die Einnahme ist bereits mehr als 12 Stunden überfällig. In letzterem Fall sollte die vergessene Dosis nicht nachgeholt werden und die nächste Dosis sollte zur normal vorgesehenen Zeit eingenommen werden. Das Vergessen einer Dosis kann die Wahrscheinlichkeit für eine Durchbruch- oder Schmierblutung erhöhen.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Gebrauch von Shyla bei Kindern und Jugendlichen.

Ältere Patientinnen

Eine Dosisanpassung für ältere Menschen ist nicht erforderlich.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Schwangerschaft und Stillzeit
- Bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht – Shyla erhöhte das Risiko des Wiederauftretens der Brustkrebserkrankung in einer placebokontrollierten Studie
- Bestehender estrogenabhängiger maligner Tumor bzw. ein entsprechender Verdacht (v.a. Endometriumkarzinom)
- Nicht abgeklärte Blutung im Genitalbereich
- Unbehandelte Endometriumhyperplasie
- Frühere oder bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (v.a. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)
- Bekannte thrombophile Erkrankungen (z.B. Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombin-Mangel, siehe Abschnitt 4.4)
- Jegliche bestehende oder zurückliegende arterielle thromboembolische Erkrankung (v.a. Angina pectoris, Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke)
- Akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die relevanten Leberenzym-Werte nicht normalisiert haben
- Porphyrie
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Therapie mit Shyla 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. Shyla sollte nur so lange angewendet werden, wie der Nutzen die Risiken überwiegt.

Bei jeder Frau sollten das Schlaganfallrisiko und das Brustkrebsrisiko und bei Frauen

mit intaktem Uterus auch das Risiko für Endometriumkrebs sorgfältig unter Berücksichtigung der individuellen Risikofaktoren beurteilt werden (siehe auch weiter unten und Abschnitt 4.8). Hierbei sollten Häufigkeit und Charakteristika beider Krebserkrankungen und eines Schlaganfalls im Hinblick auf das Ansprechen auf die Therapie, Morbidität und Mortalität berücksichtigt werden.

Es liegen nur begrenzte Daten zur Bewertung der Risiken einer HRT oder der Behandlung mit Tibolon 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 HRT oder der Behandlung mit Tibolon 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 geeigneter 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 Behandlung mit Shyla auftritt bzw. sich verschlechtert:

- Leiomyom (Uterusmyom) oder Endometriose
- Risikofaktoren für Thromboembolien (siehe unten)
- Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumoren, z.B. Auftreten eines Mammakarzinoms 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 Vorgeschichte (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
- Schwangerschaft

Endometriumhyperplasie und -karzinom

Die vorliegenden Daten aus randomisierten, kontrollierten Studien sind widersprüchlich. Beobachtungsstudien zeigen jedoch übereinstimmend, dass Frauen, denen Shyla in der klinischen Praxis verschrieben wird, ein erhöhtes Risiko für die Diagnose eines Endometriumkarzinoms haben (siehe auch Abschnitt 4.8). In diesen Studien stieg das Risiko mit zunehmender Behandlungsdauer an. Mit transvaginalem Ultraschall wurde eine Zunahme der Endometriumdicke unter Tibolon gemessen.

Durchbruch- und Schmierblutungen können während der ersten Monate der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 5.1). Den Patientinnen sollte geraten werden, sich mit jeder Durchbruch- oder Schmierblutung, die nach 6-monatiger Behandlung noch anhält oder erstmalig auftritt oder nach Therapieende anhält, an ihren Arzt zu wenden. Bei der Patientin sollte dann eine gynäkologische Untersuchung durchgeführt werden, die wahrscheinlich eine Biopsie des Endometriums mit einschließt, um eine Malignität des Endometriums auszuschließen.

Brustkrebs

Eine Metaanalyse von epidemiologischen Studien, einschließlich der Million Women Study (MWS), zeigte ein erheblich erhöhtes Brustkrebsrisiko im Zusammenhang mit der Anwendung der 2,5-mg-Dosis. Das Risiko zeigte sich innerhalb von 3 Jahren der Anwendung und nahm mit der Dauer der Einnahme zu, siehe Abschnitt 4.8. Nach Absetzen der Behandlung nimmt das zusätzliche Risiko im Laufe der Zeit ab, und die Zeit, die für die Rückkehr zum Ausgangsrisiko notwendig ist, hängt von der Dauer der vorherigen Anwendung der HRT ab. Wenn die HRT mehr als 5 Jahre lang angewendet wurde, kann das erhöhte Risiko über einen Zeitraum von 10 Jahren oder länger andauern.

Für Tibolon liegen keine Daten hinsichtlich der Persistenz des erhöhten Risikos nach dem Absetzen vor, aber ein ähnliches Muster kann nicht ausgeschlossen werden.

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

Ovarialkarzinom

Das Ovarialkarzinom ist viel seltener als Brustkrebs.

Epidemiologische Erkenntnisse einer großen Meta-Analyse lassen auf ein leicht erhöhtes Risiko bei Frauen schließen, die im Rahmen einer HRT Estrogen-Monoarzneimittel oder kombinierte Estrogen-Gestagen-

Arzneimittel anwenden, das sich innerhalb von 5 Anwendungsjahren zeigt und nach Beendigung der Behandlung im Laufe der Zeit abnimmt. Einige weitere Studien, einschließlich der Women's-Health-Initiative-(WHI)-Studie, deuten darauf hin, dass das entsprechende Risiko unter der Anwendung einer kombinierten HRT vergleichbar oder geringfügig niedriger ist (siehe Abschnitt 4.8).

Die Million-Women-Studie ergab, dass das relative Ovarialkarzinom-Risiko unter Einnahme von Tibolon vergleichbar mit dem anderer Hormonsubstitutionstherapeutika war.

Venöse Thromboembolie

Eine HRT mit Estrogenen oder Estrogen-Gestagen-Kombinationen ist mit einem 1,3- bis 3-fach erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) verbunden, d. h. für tiefe Venenthrombosen oder Lungenembolien. Im ersten Jahr einer HRT ist das Auftreten einer VTE wahrscheinlicher als später (siehe Abschnitt 4.8). In einer epidemiologischen Studie auf der Basis einer britischen Datenbank war das VTE-Risiko unter Tibolon niedriger als bei konventionellen Präparaten zur HRT, wobei jedoch nur ein kleiner Anteil der Frauen Tibolon anwendete und im Vergleich zur Nichtanwendung ein geringfügig höheres Risiko nicht ausgeschlossen werden kann.

Patientinnen mit bekannter Thrombophilie haben ein erhöhtes VTE-Risiko. Eine HRT oder die Einnahme von Tibolon kann dieses Risiko erhöhen. Eine HRT ist daher bei diesen Patientinnen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Zu den allgemein anerkannten VTE-Risikofaktoren gehören die Anwendung von Estrogenen, ein höheres Alter, größere Operationen, längere Immobilisierung, erhebliches Übergewicht (BMI > 30 kg/m²), Schwangerschaft/Wochenbett, systemischer Lupus erythematoses (SLE) und Krebs. Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen bei VTE. Wie bei allen postoperativen Patienten müssen vorbeugende Maßnahmen zur Verhinderung einer VTE nach einer Operation berücksichtigt werden. Bei längerer Immobilisierung nach einer geplanten Operation wird empfohlen, die HRT oder die Einnahme von Tibolon wenn möglich 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 oder die Einnahme von Tibolon kontraindiziert.

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

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

Koronare Herzkrankheit (KHK)

Es gibt keine Hinweise aus randomisierten, kontrollierten klinischen 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. Eine epidemiologische Studie auf Basis der GPRD-Datenbank (General Practice Research Database) ergab keinen Beleg für einen Schutz vor Myokardinfarkt bei postmenopausalen Frauen unter Einnahme von Tibolon.

Ischämischer Schlaganfall

Tibolon erhöht das Risiko für einen ischämischen Schlaganfall vom ersten Behandlungsjahr an (siehe Abschnitt 4.8). Das Grundrisiko für einen Schlaganfall ist stark altersabhängig, sodass die Auswirkung von Tibolon im höheren Alter größer ist.

Sonstige Erkrankungszustände

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

Shyla ist nicht zur Empfängnisverhütung bestimmt.

Die Behandlung mit Shyla führt zu einer deutlichen, dosisabhängigen Abnahme der HDL-Cholesterol-Spiegel (zwischen –16,7 % mit 1,25 mg und –21,8 % mit 2,5 mg nach 2 Jahren). Die Gesamt-Triglyzerid- und Lipoprotein(a)-Spiegel nehmen ebenfalls ab. Die Abnahme der Gesamt-Cholesterol- und VLDL-Cholesterol-Spiegel ist nicht dosisabhängig. Der LDL-Cholesterol-Spiegel bleibt unverändert. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist noch nicht bekannt.

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

Frauen mit vorbestehender Hypertriglyzeridämie müssen während einer Estrogen- oder Hormonsubstitutionstherapie engmaschig überwacht werden, da bei dieser Erkrankung im Zusammenhang mit einer Estrogen-Therapie in seltenen Fällen über einen starken Anstieg der Triglyzerid-Spiegel mit der Folge einer Pankreatitis berichtet wurde.

Die Behandlung mit Shyla führt zu einer sehr geringen Abnahme von Thyroxin-bindendem Globulin (TBG) und Gesamt-T4. Der Serumspiegel von Gesamt-T3 bleibt unverändert. Shyla senkt den Serumspiegel von Sexualhormon-bindendem Globulin (SHBG), wohingegen die Serumspiegel von Cortisol-bindenden



dem Globulin (CBG) und frei zirkulierendem Cortisol unbeeinflusst 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 sind.

Die Anwendung des Arzneimittels Shyla kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Shyla kann zur Erhöhung der fibrinolytischen Aktivität im Blut und damit zu einer Verstärkung der Wirkung von Antikoagulanzen führen. Diese Wirkung wurde an Warfarin gezeigt. Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung von Shyla und Antikoagulanzen Vorsicht geboten, insbesondere wenn die Behandlung mit Shyla begonnen oder beendet wird. Falls nötig, sollte die Warfarindosis angepasst werden.

Es gibt nur begrenzte Informationen hinsichtlich der pharmakokinetischen Interaktionen mit Tibolon. Eine *in-vivo*-Studie zeigte, dass die gleichzeitige Behandlung mit Tibolon die Pharmakokinetik des Cytochrom-P450-3A4-Substrates Midazolam in mäßigem Ausmaß beeinträchtigt. Vor diesem Hintergrund können Arzneimittelwechselwirkungen mit anderen CYP3A4-Substraten erwartet werden.

CYP3A4-induzierende Substanzen wie Barbiturate, Carbamazepin, Hydantoinderivate und Rifampicin können den Metabolismus von Tibolon beschleunigen und dadurch die therapeutische Wirkung beeinflussen.

Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können den Metabolismus der Estrogene und Gestagene über CYP3A4 induzieren. Klinisch kann ein erhöhter Estrogen- und Gestagenmetabolismus zu einer verminderten Wirkung dieser Hormone und zu Veränderungen des uterinen Blutungsmusters führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Shyla ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Falls während der Medikation mit Shyla eine Schwangerschaft eintritt, muss die Behandlung sofort abgebrochen werden. Über die Auswirkungen von Shyla auf eine Schwangerschaft liegen keine klinischen Daten vor. In Tierversuchen zeigte sich eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Stillzeit

Shyla ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

In tierexperimentellen Studien hatte Shyla aufgrund seiner hormonellen Eigenschaften eine die Fertilität beeinträchtigende Wirkung.

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

Es sind keine Auswirkungen von Shyla auf die Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit bekannt.

4.8 Nebenwirkungen

Dieser Abschnitt beschreibt Nebenwirkungen, die in 21 placebokontrollierten Studien (einschließlich der LIFT-Studie) mit 4.079 Frauen, die Shyla in therapeutischen Dosen (1,25 mg oder 2,5 mg) erhielten, und 3.476 Frauen, die Placebo erhielten, festgestellt wurden. Die Behandlungsdauer in diesen Studien betrug zwischen 2 Monaten und 4,5 Jahre. Tabelle 1 zeigt jene Nebenwirkungen, die während der Behandlung statistisch signifikant häufiger unter Shyla als unter Placebo auftraten.

Nach dem Inverkehrbringen wurden weitere Nebenwirkungen beobachtet: Schwindelgefühl, Ausschlag, seborrhoische Dermatitis, Kopfschmerzen, Migräne, Sehstörungen (darunter auch unscharfes Sehen), Depressionen, Wirkungen auf den Bewegungsapparat wie Myalgie und Arthralgie sowie veränderte Leberfunktionsparameter.

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, die eine Estrogen-Monotherapie und eine Therapie mit Tibolon erhalten, ist das erhöhte Risiko geringer als bei Patientinnen, die Estrogen-Gestagen-Kombinationen erhalten.

Die Höhe des Risikos ist abhängig von der Anwendungsdauer (siehe Abschnitt 4.4). Die Ergebnisse der größten epidemiologischen Studie (Million-Women-Studie) sind in Tabelle 2 auf Seite 4 dargestellt.

Risiko für Endometriumkarzinom

Postmenopausale Frauen mit intaktem Uterus

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

Eine randomisierte, placebokontrollierte Studie mit Frauen, die zu Beginn nicht auf Anomalien des Endometriums hin untersucht wurden, und somit die klinische Praxis widerspiegelte, zeigte das höchste Risiko für Endometriumkrebs (LIFT-Studie, Durchschnittsalter 68 Jahre). In dieser Studie wurde nach 2,9 Jahren kein Endometriumkrebs in der Placebo-Gruppe (n = 1.773) diagnostiziert, verglichen mit 4 Diagnosen von Endometriumkrebs in der Shyla-Gruppe (n = 1.746). Dies entspricht 0,8 zusätzlichen Diagnosen von Endometriumkrebs bei 1.000 Frauen, die im Rahmen dieser Studie ein Jahr lang Shyla einnahmen (siehe Abschnitt 4.4).

Ovarialkarzinom

Die Anwendung von Estrogen-Monoarzneimitteln oder kombinierten Estrogen-Gestagen-Arzneimitteln zur HRT ist mit einem geringfügig erhöhten Risiko verbunden, dass ein Ovarialkarzinom diagnostiziert wird (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 1: Nebenwirkungen von Shyla

Systemorganklasse	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Ödem**	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Schmerzen Unterbauch	Abdominale Beschwerden**	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Anomaler Haarwuchs	Akne	Pruritus**
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Vaginaler Ausfluss, Verdickung des Endometriums, postmenopausale Blutung, Brustschmerzempfindlich, genitaler Pruritus, vaginale Candidose, vaginale Blutung, Beckenschmerz, Zervixdysplasie, Genitalausfluss, Vulvovaginitis	Brustbeschwerden, Pilzinfektion, Vaginalmykose, Brustwarzenschmerz	
Untersuchungen	Gewichtszunahme, Zervixabstrich anomal*		

* In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich um gutartige Veränderungen. Pathologische Befunde an der Zervix (Zervixkarzinom) waren unter Shyla im Vergleich zu Placebo nicht erhöht.

** Diese Nebenwirkungen sind im Rahmen von Anwendungsbeobachtungen identifiziert worden. Die Häufigkeitskategorie wurde anhand relevanter klinischer Studien geschätzt.

Tabelle 2: Million-Women-Studie (MWS) – Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger HRT

Altersgruppe (Jahre)	Zusätzliche Fälle bei 1.000 HRT-Nicht-Anwenderinnen 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			
50–65	9–12	1,2	1–2 (0–3)
Estrogen-Gestagen-Kombination			
50–65	9–12	1,7	6 (5–7)
Tibolon			
50–65	9–12	1,3	3 (0–6)

* Bezogen auf die Ausgangs-Inzidenz in den Industrieländern
Relatives Risiko insgesamt. Das relative Risiko ist nicht konstant, sondern steigt mit zunehmender Anwendungsdauer.

Aus einer Meta-Analyse von 52 epidemiologischen Studien geht ein erhöhtes Ovarialkarzinomrisiko für Frauen hervor, die zurzeit eine HRT anwenden, im Vergleich zu Frauen, die nie eine HRT angewendet haben (RR 1,43, 95 % KI 1,31–1,56). Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die eine HRT 5 Jahre lang anwenden, tritt ein zusätzlicher Fall pro 2.000 Anwenderinnen auf. Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die keine HRT anwenden, werden über einen 5-Jahres-Zeitraum etwa 2 Fälle von Ovarialkarzinom pro 2.000 Frauen diagnostiziert.

In der Million-Women-Studie ergab sich bei 5-jähriger Einnahme von Tibolon ein zusätzlicher Fall pro 2.500 Anwenderinnen (siehe Abschnitt 4.4).

Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie

Das Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie (VTE), z. B. einer Thrombose der tiefen Venen 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 in Tabelle 3 dargestellt.

Risiko für die Entwicklung einer koronaren 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). Es gibt keine Hinweise, die nahelegen, dass sich das Risiko eines Myokardinfarkts unter Tibolon im Vergleich zu anderen HRT unterscheidet.

Risiko für ischämischen Schlaganfall

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

Die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie und einer kombinierten Estrogen-Gestagen-Therapie wird mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten relativen Risiko für einen

ischämischen Schlaganfall in Verbindung gebracht. Das Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall ist während der Anwendung einer HRT nicht erhöht.

In einer randomisierten, kontrollierten Studie über 2,9 Jahre war das Schlaganfallrisiko bei Frauen mit einem Durchschnittsalter von 68 Jahren, die 1,25 mg Shyla einnahmen, im Vergleich zu Placebo schätzungsweise um das 2,2-Fache erhöht (28/2.249 im Vergleich zu 13/2.257). Die Mehrzahl (80 %) der Schlaganfälle war ischämisch.

Das Grundrisiko für einen Schlaganfall ist stark altersabhängig. So beträgt die Grundinzidenz für einen Zeitraum von 5 Jahren schätzungsweise 3 pro 1.000 Frauen im Alter von 50–59 Jahren und 11 pro 1.000 Frauen im Alter von 60–69 Jahren.

Die Anzahl zusätzlicher Fälle bei Frauen, die Shyla über 5 Jahre anwenden, beträgt schätzungsweise 4 pro 1.000 Frauen im Alter von 50–59 Jahren und 13 pro 1.000 Frauen im Alter von 60–69 Jahren.

Siehe Tabelle 4

Es wurde über andere Nebenwirkungen in Verbindung mit einer Estrogen- und Estrogen-Gestagen-Therapie 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)

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

Bei Tieren ist die akute Toxizität von Tibolon sehr gering. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass es auch bei gleichzeitiger Einnahme mehrerer Tabletten nicht zu Vergiftungserscheinungen kommt. Im Falle einer akuten Überdosierung kann es zu Übelkeit, Erbrechen und vaginalen Blutungen kommen. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Sofern notwendig, kann eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere Estrogene, ATC-Code: G03CX01

Nach oraler Verabreichung wird Tibolon rasch metabolisiert, woraus drei Verbindungen hervorgehen, die alle zum pharmakodynamischen Profil von Shyla beitragen. Zwei dieser Metaboliten (3 α -OH-Tibolon und 3 β -OH-Tibolon) weisen estrogenartige Aktivität auf, der dritte Metabolit (ein Δ 4-Isomer von Tibolon) hingegen weist gestagen- und androgenartige Aktivität auf.

Tabelle 3: 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 % KI)	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen
Orale Estrogen-Monotherapie (*4)			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
Kombinierte orale Estrogen-Gestagen-Therapie			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

*4: Studie bei Frauen ohne Uterus

Tabelle 4: Kombinierte WHI-Studien – Zusätzliches Risiko für einen ischämischen Schlaganfall (*5) nach 5-jähriger HRT

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

*5: Es wurde nicht zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall unterschieden.

Shyla ersetzt den Ausfall der Estrogenproduktion bei postmenopausalen Frauen und lindert menopausale Beschwerden. Shyla beugt dem Verlust von Knochensubstanz nach Eintritt der Menopause oder nach einer Ovariectomie vor.

Angaben zu den klinischen Studien

Linderung der durch den Estrogenmangel verursachten Symptome

Eine Linderung der Wechseljahresbeschwerden wird im Allgemeinen in den ersten Wochen der Behandlung erzielt.

Wirkungen auf das Endometrium und das Blutungsmuster

Bei Patientinnen, die mit Shyla behandelt wurden, ist von Endometriumhyperplasie und Endometriumkrebs berichtet worden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Amenorrhö wurde bei 88 % der Frauen nach 12 Monaten Behandlung mit 2,5 mg Shyla berichtet. Durchbruch- und/oder Schmierblutungen wurden bei 32,6 % der Frauen in den ersten 3 Behandlungsmonaten und bei 11,6 % der Frauen nach 11–12 Behandlungsmonaten berichtet.

Osteoporoseprävention

Estrogenmangel in der Menopause geht mit einem erhöhten Knochenumsatz und einer Abnahme der Knochenmasse einher. Der Schutz ist offenbar so lange wirksam, wie die Behandlung fortgesetzt wird. Nach Beendigung der HRT ist die Abnahme der Knochenmasse der von unbehandelten Frauen vergleichbar.

In der LIFT-Studie gab es bei Frauen (Durchschnittsalter 68 Jahre) unter Einnahme von Shyla im Vergleich zu Placebo während der dreijährigen Behandlungsdauer weniger neue Wirbelkörperfrakturen (ITT: Shyla zu Placebo Odds Ratio 0,57; 95 % KI [0,42, 0,78]).

Nach zwei Behandlungsjahren mit Shyla (2,5 mg) betrug der Anstieg der Knochendichte (bone mineral density/BMD) im Lendenbereich der Wirbelsäule $2,6 \pm 3,8$ %. Der Prozentsatz der Frauen, bei dem die BMD im Lendenbereich der Wirbelsäule im Verlauf der Behandlung erhalten oder wiederhergestellt werden konnte, betrug 76 %. Eine zweite Studie bestätigte diese Ergebnisse.

Shyla (2,5 mg) wirkte sich auch auf die BMD der Hüfte aus. In einer Studie betrug der Anstieg nach 2 Jahren $0,7 \pm 3,9$ % am Oberschenkelhals und $1,7 \pm 3,0$ % an der ganzen Hüfte. Der Prozentsatz der Frauen, bei dem die BMD im Hüftbereich im Verlauf der Behandlung erhalten oder wiederhergestellt werden konnte, betrug 72,5 %. Eine zweite Studie zeigte, dass die Zunahme nach 2 Jahren $1,3 \pm 5,1$ % am Oberschenkelhals und $2,9 \pm 3,4$ % an der ganzen Hüfte betrug. Der Prozentsatz der Frauen, bei dem die BMD im Hüftbereich im Verlauf der Behandlung erhalten oder wiederhergestellt werden konnte, betrug 84,7 %.

Auswirkungen auf die Brustdrüse

In klinischen Studien wurde bei Frauen, die mit Shyla behandelt wurden, im Vergleich zu Placebo keine erhöhte mammographische Dichte festgestellt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Biotransformation

Tibolon wird nach oraler Verabreichung schnell und zu einem großen Teil aufge-

Tabelle 5: Pharmakokinetische Parameter von Shyla (2,5 mg)

	Tibolon		3 α -OH-Metabolit		3 β -OH-Metabolit		Δ 4-Isomer	
	ED	MD	ED	MD	ED	MD	ED	MD
C _{max} (ng/ml)	1,37	1,72	14,23	14,15	3,43	3,75	0,47	0,43
C _{Durchschnitt}	–	–	–	1,88	–	–	–	–
T _{max} (h)	1,08	1,19	1,21	1,15	1,37	1,35	1,64	1,65
T _{1/2} (h)	–	–	5,78	7,71	5,87	–	–	–
C _{min} (ng/ml)	–	–	–	0,23	–	–	–	–
AUC _{0–24} (ng/ml × h)	–	–	52,23	44,73	16,23	9,20	–	–

ED = Einmalige Dosisgabe; MD = Mehrmalige Dosisgabe

nommen. Durch die rasche Metabolisierung ist der Serumspiegel von Tibolon sehr gering. Der Serumspiegel des Δ 4-Isomers von Tibolon ist ebenfalls sehr gering. Aus diesem Grund konnten einige der pharmakokinetischen Parameter nicht bestimmt werden. Die maximalen Serumspiegel der 3 α -OH- und 3 β -OH-Metaboliten sind höher. Es tritt jedoch keine Akkumulation auf.

Siehe Tabelle 5

Elimination

Die Ausscheidung von Tibolon erfolgt hauptsächlich in Form von konjugierten (meist sulfatierten) Metaboliten. Ein Teil der verabreichten Verbindung wird mit dem Urin ausgeschieden, doch der Großteil wird über die Fäzes eliminiert.

Die Einnahme von Mahlzeiten hat keine signifikanten Auswirkungen auf die Aufnahme von Tibolon.

Andere Patientengruppen

Zwischen der Funktionsfähigkeit der Nieren und den pharmakokinetischen Parametern von Tibolon und seinen Metaboliten wurde kein Zusammenhang gefunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Tierstudien hatte Tibolon aufgrund seiner hormonellen Eigenschaften die Fertilität beeinträchtigende und embryotoxische Effekte. Tibolon war bei Mäusen und Ratten nicht teratogen. Bei Kaninchen zeigte sich unter nahezu abortiven Dosierungen ein teratogenes Potenzial (siehe Abschnitt 4.6). Unter *in-vivo*-Bedingungen ist Tibolon nicht genotoxisch. Obwohl kanzerogene Effekte bei bestimmten Stämmen von Ratten (Lebertumoren) und Mäusen (Blasentumoren) beobachtet wurden, ist die diesbezügliche klinische Relevanz unsicher.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Mannitol (Ph. Eur.)
Kartoffelstärke
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Palmitoylascorbinsäure (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus transparentem PVC-Aluminium.

Packungsgrößen: 1, 3 oder 6 Blisterpackungen mit 28 oder 30 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19–21.
1103 Budapest
Ungarn

Örtlicher Vertreter

Gedeon Richter Pharma GmbH
Ettore-Bugatti-Straße 6–14
51149 Köln
Tel.: 02203 9688-0
Fax: 0180 3433366
E-Mail: service@gedeonrichter.de
www.gedeonrichter.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

98483.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
05. Dezember 2017

10. STAND DER INFORMATION

11.2020

Shyla 2,5 mg Tabletten



11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt