

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Fem7® – 50 µg, 50 Mikrogramm/24 Stunden,
Transdermales Pflaster

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jedes Pflaster enthält 1,5 mg Estradiol-Hemihydrat. Die Größe des Pflasters ist 15 cm² und die Wirkstofffreisetzung beträgt 50 Mikrogramm Estradiol in 24 Stunden.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Transdermales Pflaster

Achteckiges, transparentes, flexibles, transdermales Matrix-Pflaster mit abgerundeten Ecken, befestigt an einer etwas größeren, abziehbaren Schutzfolie.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei Estrogenmangelsymptomen nach der Menopause.

Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen. (Siehe auch Abschnitt 4.4)

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

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Fem7 – 50 µg ist ein Pflaster zur Estrogen-Monotherapie, das im Rahmen einer kontinuierlichen Behandlung einmal wöchentlich auf die Haut aufgeklebt wird, d.h. jedes Pflaster wird nach 7 Tagen durch ein neues Pflaster ersetzt.

Bei Frauen mit intaktem Uterus ist der Zusatz eines Gestagens über mindestens 12–14 Tage pro Monat bzw. pro 28-Tage-Zyklus erforderlich, um einer durch Estrogen induzierten endometrialen Hyperplasie vorzubeugen. Für weitere Informationen siehe auch Abschnitt 4.4 („Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung – Endometriumhyperplasie“).

Außer bei einer vorangegangenen Diagnose einer Endometriose wird die zusätzliche Gabe eines Gestagens bei hysterektomierten Frauen nicht empfohlen.

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).

Hysterektomierte Frauen, die noch keine HRT erhalten haben oder von einer anderen HRT wechseln, können jederzeit mit der Anwendung von Fem7 – 50 µg beginnen. Das gleiche gilt für nicht-hysterektomierte Frauen, die noch keine HRT erhalten haben, oder die von einer kontinuierlich kombinierten HRT wechseln.

Bei nicht-hysterektomierten Frauen, die von einer sequenziellen HRT wechseln, sollte

die Behandlung mit Fem7 – 50 µg nach Beendigung des vorangegangenen Behandlungszyklus beginnen.

Die Stelle, auf die das Pflaster aufgeklebt wird, sollte bei jedem neuen Pflaster gewechselt werden. Es wird empfohlen, Applikationsorte unterhalb der Taille, wo sich die Haut wenig faltet, zu wählen (z. B. obere Gesäßregion, Hüfte, Bauch). Fem7 – 50 µg darf weder auf die Brüste noch in der Nähe der Brüste aufgeklebt werden. Die gewählte Hautstelle sollte sauber, trocken, gesund und intakt sein. Das Pflaster sollte aufgeklebt werden, sobald es aus der Hülle herausgenommen wurde.

Das Pflaster wird aufgeklebt, indem man beide Hälften der Schutzfolie entfernt und es dann für mindestens 30 Sekunden auf die Haut aufdrückt (die Wärme ist für die Entfaltung der maximalen Haftwirkung erforderlich).

Sollte sich ein Pflaster vorzeitig (vor Ablauf von sieben Tagen) teilweise oder vollständig von der Haut lösen, sollte es entfernt und durch ein neues Pflaster ersetzt werden. Zur Verbesserung der Therapiecompliance wird empfohlen, dass die Patientin den späteren Pflasterwechsel wieder am gewohnten Tag vornimmt. Dies wird ebenso für den Fall angeraten, dass die Patientin den Wechsel des Pflasters am vorgesehenen Tag vergisst. Das Vergessen eines Pflasters kann die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Durchbruchblutung oder Schmierblutung erhöhen.

4.3 Gegenanzeigen

- bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht
- estrogenabhängiger maligner Tumor bzw. ein entsprechender Verdacht (z. B. 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)
- bestehende oder erst kurze Zeit zurückliegende arterielle thromboembolische Erkrankung (v. a. Angina pectoris, Myokardinfarkt)
- akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die relevanten Leberenzym-Werte nicht normalisiert haben
- bekannte Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile
- Porphyrie

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 der Behandlung der prämenopausalen 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 geeigneter bildgebender Verfahren wie z. B. 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. Es sollte in Betracht gezogen werden, dass diese Situationen im Laufe der aktuellen Hormonsubstitutionstherapie mit Fem7 – 50 µg erneut auftreten oder sich verschlechtern können, im Besonderen:

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

- Bei Frauen mit intaktem Uterus ist bei einer längerfristigen Estrogen-Monotherapie das Risiko für Endometriumhyper-

plasie und -karzinom erhöht. In Abhängigkeit von der Behandlungsdauer und der Estrogendosis 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 die Dauer von mindestens 12 Tagen pro Monat bzw. pro 28-Tage-Zyklus oder die kontinuierlich kombinierte Estrogen-Gestagen-Behandlung von Frauen mit intaktem Uterus kompensiert das zusätzliche Risiko, das von der Estrogen-Monotherapie ausgeht.
- Durchbruch- und Schmierblutungen können während der ersten Monate der Behandlung auftreten. Wenn solche Blutungen einige Zeit später im Verlauf der Therapie auftreten oder nach Therapieende anhalten, muss die Ursache ermittelt und u. U. eine Biopsie des Endometriums durchgeführt werden, um eine bösartige Entartung des Endometriums auszuschließen.
- 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 auf Grund einer Endometriose eine Hysterektomie vorgenommen wurde und bei denen eine residuale Endometriose vorliegt.

Brustkrebs

Es gibt Belege für ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen, die eine kombinierte HRT mit Estrogen und Gestagen oder eine HRT nur mit Estrogen erhalten.

Kombinierte Therapie mit Estrogenen und Gestagenen

- In Rahmen der randomisierten placebo-kontrollierten Studie Women's Health Initiative Study (WHI) und einer Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien wurde gleichermaßen ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen festgestellt, die eine Kombination aus Estrogen und Gestagen als HRT einnehmen; dieses Risiko tritt nach ca. 3 (1–4) Jahren in Erscheinung (siehe Abschnitt 4.8).

HRT nur mit Estrogen

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

Die Ergebnisse einer großen Metaanalyse haben gezeigt, dass nach Behandlungsende das erhöhte Risiko im Laufe der Zeit abnimmt und die Zeit bis zur Rückkehr auf das altersentsprechende Grundrisiko von der Dauer der vorherigen Anwendung der HRT abhängig ist. Wenn die HRT mehr als 5 Jahre lang angewendet wurde, kann das

Risiko über einen Zeitraum von 10 Jahren oder länger andauern.

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.

Ovarialkarzinomrisiko

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-Monoznittel 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 WHI-Studie, deuten darauf hin, dass das entsprechende Risiko unter der Anwendung einer kombinierten HRT vergleichbar oder geringfügig niedriger ist (siehe Abschnitt 4.8).

Venöse Thromboembolie

- Eine Hormonsubstitutionstherapie ist mit einem 1,3- bis 3-fach erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) verbunden, v. a. für tiefe Venenthrombosen oder Lungenembolien. Im ersten Jahr einer HRT ist das Auftreten einer VTE wahrscheinlicher als später (siehe Abschnitt 4.8).
- Patientinnen mit bekannter Thrombophilie haben ein erhöhtes VTE-Risiko. Eine HRT kann dieses Risiko erhöhen und ist daher bei diesen Patientinnen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
- Zu den allgemein anerkannten VTE-Risikofaktoren gehören die Anwendung von Estrogenen, ein höheres Alter, größere Operationen, längere Immobilisierung, erhebliches Übergewicht (BMI > 30 kg/m²), Schwangerschaft/Wochenbett, systemischer Lupus erythematodes (SLE) und Krebs. Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen bei VTE.
- Wie bei allen postoperativen Patienten müssen vorbeugende Maßnahmen zur Verhinderung einer VTE nach der Operation getroffen werden. Bei längerer Immobilisierung nach einer elektiven 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 thrombotischer Defekt festgestellt und sind außerdem Thrombosen bei Verwandten bekannt oder ist der festgestellte Defekt schwerwiegend (z. B. Antithrombin-, Protein-S- und/oder Protein-C-Mangel oder eine Kombination von Defekten), so ist eine HRT kontraindiziert.
- Bei Patientinnen unter einer dauerhaften Behandlung mit Antikoagulantien sollte

vor der Anwendung einer HRT das Risiko-Nutzen-Verhältnis sorgfältig abgewogen werden.

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

Koronare Herzkrankheit

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 gesunden Frauen kurz nach der Menopause 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.

Ischämischer 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).

Hepatitis C

In klinischen Studien mit dem Kombinationsregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir gegen das Hepatitis C-Virus (HCV) trat eine Erhöhung der ALT um mehr als das 5fache der oberen Norm (ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die Ethinylestradiol-haltige Arzneimittel, wie z. B. KHK, anwandten. Zudem wurden bei Behandlung mit Glecaprevir/Pibrentasvir Erhöhungen der ALT bei Anwenderinnen von Ethinylestradiol-haltigen Arzneimitteln beobachtet. Bei Frauen, die Arzneimittel mit anderen Estrogenen als Ethinylestradiol anwandten, wie etwa Estradiol, war die Rate erhöhter ALT-Werte ähnlich wie bei jenen, die keinerlei Estrogene erhielten; aufgrund der begrenzten Anzahl an Frauen, die diese anderen Estrogene anwandten, ist dennoch Vorsicht bei der gleichzeitigen Gabe mit dem Kombinationsregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritona-

vir mit oder ohne Dasabuvir und auch mit dem Regime Glecaprevir/Pibrentasvir geboten. Siehe Abschnitt 4.5.

Sonstige Erkrankungs Zustände

- Exogene Estrogene können Symptome eines hereditären oder erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.
- Estrogene können eine Flüssigkeitsretention bewirken; daher müssen Patientinnen mit kardialen oder renalen Funktionsstörungen sorgfältig beobachtet werden.
- Frauen mit vorbestehender Hypertriglyzeridämie müssen während einer Estrogen- oder Hormonsubstitutionstherapie engmaschig überwacht werden, weil im Zusammenhang mit einer Estrogen-therapie 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 protein- gebundenen Jods (PBI), des T4-Spiegels (Säulen- oder Radioimmunassay) oder T3-Spiegels (Radioimmunassay) gemessen wird. Die T3-Harzaufnahme ist herabgesetzt, was einen TBG-Anstieg widerspiegelt. Die freien T4 – und T3-Konzentrationen verändern sich nicht. Andere Bindungsproteine können im Serum erhöht sein, wie das kortikoidbindende Globulin (CBG) und das geschlechtshormonbindende Globulin (sex-hormone-binding globulin/SHBG), was zu einem Ansteigen der zirkulierenden Kortikosteroide bzw. Sexualhormone führt. Freie oder biologisch aktive Hormonkonzentrationen bleiben unverändert. Andere Plasmaproteine können erhöht sein (Angiotensinogen/Reninsubstrat, Alpha-1-Antitrypsin, Coeruloplasmin).
- Unter einer HRT verbessern sich die kognitiven Fähigkeiten nicht. Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für eine wahrscheinliche Demenz bei Frauen, die bei Beginn einer kontinuierlich kombinierten HRT oder einer Estrogen-Monotherapie älter als 65 Jahre waren.

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-P450-Enzyme, induzieren. Zu diesen Substanzen gehören Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) und Antinfektiva (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz).
- Ritonavir und Nelfinavir haben, wenn sie zeitgleich mit Steroidhormonen angewandt werden, enzyminduzierende Eigenschaften, obwohl sie eigentlich als starke Enzymhemmer bekannt sind.
- Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können den Metabolismus der Estrogene induzieren.

- Bei der transdermalen Anwendung wird der First-Pass-Effekt in der Leber umgangen, so dass transdermal angewandte Estrogene möglicherweise weniger stark als oral gegebene Hormone durch Enzyminduktoren beeinträchtigt werden.
- Klinisch kann ein erhöhter Estrogenmetabolismus zu einer verminderten Wirkung dieses Hormones und zu Veränderungen des uterinen Blutungsmusters führen.

Auswirkungen einer HRT mit Estrogenen auf andere Arzneimittel

Hormonelle Verhütungsmittel, die Estrogene enthalten, können bei gleichzeitiger Verabreichung die Plasmakonzentrationen von Lamotrigin aufgrund einer Induktion der Lamotrigin-Glucuronidierung erheblich verringern. Dies kann die Kontrolle von Krampfanfällen beeinträchtigen. Obwohl die mögliche Wechselwirkung zwischen Hormonersatztherapie und Lamotrigin nicht untersucht wurde, ist davon auszugehen, dass eine ähnliche Wechselwirkung besteht, die zu einer verminderten Anfallskontrolle bei Frauen führen kann, die beide Arzneimittel zusammen einnehmen.

Sonstige Wechselwirkungen

In klinischen Studien mit dem Kombinationsregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir gegen HCV trat eine Erhöhung der ALT um mehr als das 5fache der oberen Norm (ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die Ethinylestradiol-haltige Arzneimittel, wie z. B. KOK, anwandten. Bei Frauen, die Arzneimittel mit anderen Estrogenen als Ethinylestradiol anwandten, wie etwa Estradiol, war die Rate erhöhter ALT-Werte ähnlich wie bei jenen, die keinerlei Estrogene erhielten; aufgrund der begrenzten Anzahl an Frauen, die diese anderen Estrogene anwandten, ist dennoch Vorsicht bei der gleichzeitigen Gabe mit dem Kombinationsregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir und auch mit dem Regime mit Glecaprevir/Pibrentasvir (siehe Abschnitt 4.4) geboten.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Fem7 – 50 µg ist in der Schwangerschaft nicht indiziert. Wenn es während der Behandlung mit Fem7 – 50 µg zur Schwangerschaft kommt, sollte die Therapie sofort abgebrochen werden.

Die meisten zurzeit vorliegenden epidemiologischen Studien, die hinsichtlich einer unbeabsichtigten Estrogenexposition des Fötus relevant sind, zeigen keine teratogenen oder fötotoxischen Wirkungen.

Stillzeit:

Fem7 – 50 µg ist in der Stillzeit nicht indiziert.

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

Aus der klinischen Erfahrung mit der Estrogen-therapie gibt es keine Hinweise darauf, dass Fem7 – 50 µg die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen könnte.

4.8 Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien am häufigsten genannten Nebenwirkungen (> 10%) während der Behandlung mit Fem7 – 50 µg waren lokale Reaktionen an der Applikationsstelle, z. B. Pruritus, Erythem, Ekzem, Urtikaria, Ödeme und Veränderungen der Hautpigmentierung. Dies waren meist leichte Hautreaktionen, die normalerweise 2–3 Tage nach Entfernung des Pflasters verschwanden. Derartige Reaktionen werden häufig bei transdermaler Estrogen-Substitutionstherapie beobachtet.

Alle unerwünschten Ereignisse, die als arzneimittelbedingt gewertet wurden und während klinischer Studien der Phase III (> 500 Patientinnen) und der Phase IV (> 10.000 Patientinnen) oder aus Spontanmeldungen und Literatur ermittelt wurden, sind in Tabelle 1 auf Seite 4 zusammengefasst.

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 die Erhöhung des Risikos geringer als bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten.
- Die Höhe des Risikos ist abhängig von der Anwendungsdauer (siehe Abschnitt 4.4).
- Es werden Abschätzungen des absoluten Risikos basierend auf den Ergebnissen der größten randomisierten, placebokontrollierten Studie (WHI-Studie) und der bislang größten Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien dargestellt:

Bislang größte Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien

Siehe Tabellen 2 und 3 auf Seite 4

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

Siehe Tabelle 4 auf Seite 4

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 vermindert 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 (0,8 – 1,2)).

Tabelle 1

| Systemorganklasse | Häufig ≥ 1/100; < 1/10 | Gelegentlich ≥ 1/1.000; < 1/100 | Selten ≥ 1/10.000; < 1/1.000 |
|--|---|--|---------------------------------|
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | | Haarveränderungen, gesteigertes Schwitzen | |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | | Gelenkschmerzen, Wadenkrämpfe | |
| Erkrankungen des Nervensystems | Kopfschmerzen | Schwindel, Parästhesien, Migräne | |
| Psychiatrische Erkrankungen | | Angst, gesteigerter Appetit, Depression, Schlafstörungen, Nervosität | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | | Übelkeit, Dyspepsie, abdominale Schmerzen, Erbrechen | |
| Herzerkrankungen | | Thorakalschmerzen | |
| Gefäßerkrankungen | | Veränderungen des Blutdruckes, Venenerkrankungen | |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | Brustbeschwerden (z. B. Mastalgie, Mastopathien, Empfindlichkeit der Brüste, Vergrößerung der Brüste) | vaginaler Ausfluss, Durchbruchblutungen | Größenzunahme von Myomen |
| Allgemeine Erkrankungen | | Ödeme, Müdigkeit, Gewichtsveränderungen | |

Tabelle 2

Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger Anwendung bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

| Alter zu Beginn der HRT (Jahre) | Inzidenz pro 1.000 Nichtanwenderinnen einer HRT über 5 Jahre (50–59 Jahre) * | Relatives Risiko | Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 5 Jahren |
|--|--|------------------|---|
| HRT nur mit Estrogen | | | |
| 50 | 13,3 | 1,2 | 2,7 |
| Kombinierte Therapie mit Estrogen und Gestagen | | | |
| 50 | 13,3 | 1,6 | 8,0 |

* Bezogen auf Baseline-Inzidenzraten in England im Jahr 2015 bei entwickelten Ländern Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²) Hinweis: Da sich die Hintergrundinzidenz von Brustkrebs von EU-Land zu EU-Land unterscheidet, ändert sich auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.

Tabelle 3

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

| Alter zu Beginn der HRT (Jahre) | Inzidenz pro 1.000 Nichtanwenderinnen einer HRT über 10 Jahre (50–54 Jahre) * | Relatives Risiko | Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 10 Jahren |
|--|---|------------------|--|
| HRT nur mit Estrogen | | | |
| 50 | 26,6 | 1,3 | 7,1 |
| Kombinierte Therapie mit Estrogen und Gestagen | | | |
| 50 | 26,6 | 1,8 | 20,8 |

* Bezogen auf Baseline-Inzidenzraten in England im Jahr 2015 bei entwickelten Ländern Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²) Hinweis: Da die Hintergrundinzidenz von Brustkrebs je nach EU-Land variiert, ändert sich auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.

Tabelle 4

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

| Altersgruppe (Jahre) | Inzidenz bei 1.000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren | Relatives Risiko (95 % 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-Monostudie bei Frauen ohne Uterus, die kein erhöhtes Brustkrebsrisiko zeigten.

Ovarialkarzinomrisiko

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).

Aus einer Meta-Analyse von 52 epidemiologischen Studien geht ein erhöhtes Ovarialkarzinomrisiko für Frauen hervor, die zurzeit HRT anwenden, im Vergleich zu Frauen, die HRT nie angewendet haben (RR 1.43, 95% CI 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 2000 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 2000 Frauen diagnostiziert.

Venöse Thromboembolien

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

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

Siehe Tabelle 5

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 bis zu 1,5-fach erhöhten Risiko für einen ischaemischen Schlaganfall. Das Risiko für 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).

Zusammengefasste Zahlen aus beiden WHI-Studienarmen – zusätzliches Risiko für Schlaganfall* nach 5-jähriger HRT

Siehe Tabelle 6

Weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die in Zusammenhang mit einer kombinierten Behandlung aus Estrogen und Gestagen berichtet wurden

- 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

Eine bedeutsame Überdosierung ist auf Grund der Anwendungsweise unwahrscheinlich. Sollte eine Überdosierung auftreten, ist nur eine Entfernung des Pflasters notwendig.

5. Pharmakologische Angaben

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

ATC-Code: G03CA03
Estrogene

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

dert die damit verbundenen Beschwerden. Estrogene beugen dem Verlust an Knochenmasse nach der Menopause oder nach der Ovariectomie vor.

Angaben zu den klinischen Studien:

- Linderung der durch den Estrogenmangel verursachten Symptome und Beeinflussung der Blutungen:
Eine Linderung der Wechseljahresbeschwerden wurde in den ersten Wochen der Behandlung erreicht. Bei nicht-hysterektomierten Frauen ist das Blutungsmuster von Typ und Dosis des Gestagens und dessen Anwendungsdauer in der Kombination mit Fem7 – 50 µg abhängig.
- Osteoporoseprävention:
Estrogenmangel in der Menopause geht mit einem erhöhten Knochenumsatz und einem Verlust an Knochenmasse einher. Die Wirkung von Estrogenen auf die Knochendichte ist dosisabhängig. Der Schutz ist offenbar so lange wirksam, wie die Behandlung fortgesetzt wird.
Nach Beendigung der HRT ist der Verlust an Knochenmasse dem unbehandelten Frauen vergleichbar.
Aus der WHI-Studie und Metaanalysen weiterer Studien geht hervor, dass die aktuelle Anwendung einer HRT, allein oder in Kombination mit einem Gestagen, bei überwiegend gesunden Frauen das Risiko von Hüft-, Wirbelkörper- oder sonstigen osteoporotischen Frakturen reduziert. Eine HRT könnte auch Frakturen bei Frauen mit geringer Knochendichte und/oder nachgewiesener Osteoporose vorbeugen, hierfür liegen jedoch nur begrenzte Erkenntnisse vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach der Applikation des Estradiol enthaltenden transdermalen Systems werden therapeutische Konzentrationen von Estradiol innerhalb von 3 Stunden erreicht und über die gesamte Applikationsdauer (7 Tage) des transdermalen Systems aufrechterhalten. Die Plasma-Spitzenkonzentrationen (C_{max}) liegen zwischen 59 und 155 pg/ml (am Ausgangswert korrigiertes geometrisches Mittel 92 pg/ml) und die AUC_{0–168h}-Werte lagen zwischen 2.478 und 10.694 h*pg/ml (am

Tabelle 5

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

* Studie bei Frauen ohne Uterus

Tabelle 6

| Altersgruppe (Jahre) | Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placebo-Arm über 5 Jahre | Relatives Risiko (95 % 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.

Ausgangswert korrigiertes geometrisches Mittel 5.188 h*pg/ml). Die mittlere Plasmakonzentration (C_{av}) beträgt 42 pg/ml (Range: 20 bis 145 pg/ml), und die Konzentration vor Applikation des neuen Pflasters (C_{min}) beträgt im Mittel 29 pg/ml. Nach Entfernung des transdermalen Systems kehren die Estradiol-Konzentrationen innerhalb von 12 Stunden zu den Ausgangswerten vor Behandlungsbeginn zurück (unter 10 pg/ml).

Durch die transdermale Applikation von Fem7 – 50 µg gibt es keinen First-Pass-Effekt, und der Wirkstoff Estradiol erreicht das Blut direkt in unveränderter Form und physiologischen Konzentrationen. Durch die Anwendung von Fem7 – 50 µg erreicht die Estradiol-Konzentration einen vergleichbaren Wert zur Konzentration während der frühen bis mittleren Follikelphase.

Hauptmetabolisierungsort für Estradiol ist die Leber. Die primären Metaboliten sind Estron und Estriol sowie ihre Konjugate (als Glucuronide und Sulfate). Estradiol wird über den Harn hauptsächlich in der Form des Glucuronides und Sulfates ausgeschieden. Die Ausscheidung über den Urin geht innerhalb von 24 Stunden nach Entfernung des Pflasters auf das Niveau vor Beginn der Therapie zurück.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierexperimentelle Studien mit Estradiol zeigten die zu erwartenden estrogenen Effekte. Es liegen keine weiteren für den verschreibenden Arzt relevanten präklinischen Daten vor, die über die bereits in anderen Abschnitten der Fachinformation enthaltenen Informationen hinausgehen (siehe vor allem Abschnitt 4.6).

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Trägerfolie: Transparente Poly(ethylen-terephthalat) (PET) Folie
 Klebematrix: Poly(isopren-co-styrol)
 Hydrierter Kolophonium-glycerolester
 Schutzfolie: transparente siliconisierte Poly(ethylen-terephthalat) (PET) Folie

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jedes Pflaster ist einzeln in einem laminierten Siegelbeutel (Primärverpackung) verpackt. Dieser besteht aus lebensmittelgerechtem Papier, Polyethylen, Aluminium und Ethylen-Copolymer.

Originalpackungen mit:

- 4 Pflastern
- 12 Pflastern

Unverkäufliches Muster mit:

- 4 Pflastern

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nach der Entnahme aus dem Beutel wird die eine Hälfte der zweigeteilten Schutzfolie abgezogen. Die Klebefläche des Pflasters sollte dabei nicht mit den Fingern berührt werden.

Das Pflaster wird z.B. auf die obere linke oder rechte Gesäßpartie auf eine saubere und trockene Hautstelle geklebt. Dann wird die zweite Hälfte der Schutzfolie entfernt und die Klebefläche angelegt. Das aufgeklebte Pflaster soll mit der Handfläche für mindestens 30 Sekunden auf die Haut gedrückt werden, um eine optimale Haftwirkung zu erzielen.

Es wird empfohlen, das Pflaster auf eine saubere, trockene und unverletzte Hautstelle im Bereich des Körperstammes unterhalb der Taille zu kleben. Fem7 – 50 µg darf weder auf die Brüste noch in der Nähe der Brüste aufgeklebt werden.

Gebrauchte Pflaster sollten mit den Klebeflächen zusammengeklebt und mit dem Hausmüll entsorgt werden.

7. Inhaber der Zulassung

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

8. Zulassungsnummer

40004.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung / Verlängerung der Zulassung

01.07.1997 / 06.07.2012

10. Stand der Information

09/2023

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt