

## FemSeven 50 Mikrogramm/24 Stunden Depot-Pflaster

### 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jedes Pflaster enthält 1,5 mg Estradiol-Hemihydrat auf einer Pflastergröße von 15 cm<sup>2</sup>, wobei entsprechend 50 µg Estradiol in 24 Stunden freigesetzt werden.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. Darreichungsform

Transdermales Pflaster.

Achteckiges, transparentes, flexibles, mit gerundeten Ecken, transdermales Matrixpflaster auf einer übergroßen, abziehbaren Schutzfolie.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

- Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei Estrogenmangelsymptomen bei Frauen nach der Menopause.
- Prävention der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit einem hohen Risiko zukünftiger Frakturen, bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für andere Arzneimittel zur Osteoporoseprophylaxe besteht.

(Siehe auch Abschnitt 4.4).

Bezüglich der Therapie von Frauen älter als 65 Jahre sind die Erfahrungen begrenzt.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

FemSeven ist ein reines Estrogenpflaster, das einmal wöchentlich ohne Unterbrechung auf die Haut aufgebracht werden sollte, d.h. jedes Pflaster wird nach 7 Tagen durch ein neues ersetzt.

Bei Frauen mit intaktem Uterus muss an mindestens 12 bis 14 Tagen eines jeden Monats/28tägigen Behandlungszyklus zusätzlich ein Gestagen gegeben werden, um das Auftreten Estrogen induzierter endometrischer Hyperplasien zu verhindern. Zur ausführlicheren Information siehe Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung - „Endometriumhyperplasie“).

Bei hysterektomierten Frauen wird zu keiner zusätzlichen Gestagengabe geraten, außer wenn bereits vorher Endometriosen diagnostiziert wurden.

Zur Einleitung und Fortsetzung der Behandlung der postmenopausalen Symptome sollte die niedrigste noch wirksame Dosierung und die kürzeste Anwendungsdauer gewählt werden (siehe auch Abschnitt 4.4). Daher sollte die Therapie normalerweise mit einem FemSeven 50 µg/24 h Depot-Pflaster beginnen (Freisetzung von 50 µg Estradiol/24 Stunden). Wenn die Besserung der Menopause-Symptome nicht zufrieden stellend ist, kann die Dosierung gegebenenfalls nach den ersten paar Monaten auf ein Pflaster erhöht werden, das 75 µg oder 100 µg Estradiol täglich freisetzt. Eine maximale Dosis von 100 µg Estradiol/Tag sollte nicht überschritten werden. Falls Anzeichen einer Überdosierung andauern, wie z.B. Spannungsgefühl in der Brust, sollte die Dosierung entsprechend reduziert werden.

Hysterektomierte Frauen ohne vorherige HRT oder Frauen, die von einem anderen HRT wechseln, können die Behandlung mit FemSeven an jedem beliebigen Tag beginnen. Dasselbe gilt für Frauen mit intaktem Uterus ohne HRT oder beim Wechsel von einem kontinuierlichen Kombinations-HRT-Präparat. Frauen mit intaktem Uterus, die von einem sequentiellen HRT wechseln, sollten die Behandlung mit FemSeven am Tag nach Abschluss des vorherigen Behandlungsschemas beginnen.

Wird das Pflaster ersetzt, so sollte das neue Pflaster an einer anderen Stelle aufgeklebt werden, und zwar auf möglichst faltenfreie Hautpartien unterhalb der Taille wie z.B. Gesäß, Hüfte oder Bauch. FemSeven 50 µg/24 h Depot-Pflaster darf nicht auf die Brüste oder in der Nähe der Brüste aufgeklebt werden. Das Pflaster sollte auf saubere, trockene, gesunde und unversehrte Haut geklebt werden. Das Pflaster sollte unmittelbar nach Entnahme aus der Verpackung aufgeklebt werden und nach Entfernung der beiden Schutzfolienteile mindestens 30 Sekunden auf die Haut gedrückt werden (die Erwärmung ist entscheidend, um maximale Haft Eigenschaften zu gewährleisten).

Sollte sich das Pflaster vor Ablauf der 7-Tagesfrist teilweise oder ganz lösen, muss es entfernt und durch ein neues Pflaster ersetzt werden. Um die Compliance zu verbessern, sollte die Patientin das Pflaster weiterhin an einmal gewählten Wochentag wechseln. Das wird auch empfohlen, wenn die Patientin den zeitgerechten Pflasterwechsel vergessen hat. Das Vergessen eines Pflasters vergrößert die Wahrscheinlichkeit einer Durchbruch- oder Schmierblutung.

### 4.3 Gegenanzeigen

- bestehendes oder vermutetes Mammakarzinom oder Mammakarzinom in der Anamnese;
- bestehende oder vermutete Estrogen abhängige maligne Tumoren (z.B. Endometriumkarzinom);
- diagnostisch nicht abgeklärte Genitalblutungen;
- unbehandelte Endometriumhyperplasie;
- Thromboembolien in der Vergangenheit oder akute venöse Thromboembolien (tiefe Venenthrombosen, Lungenembolien);
- bekannte Thrombophilie (z.B. Protein C, Protein S, oder Antithrombinmangel siehe Abschnitt 4.4);
- akute oder rezente arterielle Thromboembolien (z.B. Angina pectoris, Myokardinfarkt);
- akute Lebererkrankungen oder Lebererkrankungen in der Vergangenheit solange die Leberwerte nicht wieder im normalen Bereich sind;
- bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile;
- Porphyrie.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zur Behandlung postmenopausaler Symptome sollte eine HRT nur begonnen werden, wenn die Symptome die Lebensqualität beeinträchtigen. In allen Fällen ist eine sorgfältige Abwägung von Nutzen und Risiko zumindest jedes Jahr vorzunehmen und die HRT nur solange fortzuführen, wie der Nutzen das Risiko überwiegt.

Der Risikonachweis in Verbindung mit einer HRT bei der Behandlung einer vorzeitigen Menopause ist begrenzt. Durch das geringe absolute Risikoniveau von jüngeren Frauen, erscheint das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei jüngeren Frauen günstiger als bei älteren Frauen.

#### Klinische- und Nachuntersuchung

Vor Beginn oder Wiederaufnahme einer HRT sollte eine vollständige persönliche und familiäre Anamnese durchgeführt werden. Die klinische Untersuchung (einschließlich Unterleib und Brüste) sollte dementsprechend und nach den Kontraindikationen bzw. Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung durchgeführt werden. Während der Behandlung wird zu periodischen Nachuntersuchungen, Häufigkeit und Umfang entsprechend der jeweiligen Patientin, geraten.

Die Patientinnen sollten beraten werden, welche Veränderungen der Brust dem Arzt (siehe „Brustkrebs“ unten) mitgeteilt werden müssen. Außerdem sollten im Einklang mit der aktuell gängigen Praxis Untersuchungen der Brust einschließlich geeigneter bildgebender Diagnostik, wie z.B. Mammographie erfolgen, abgestimmt auf die klinischen Bedürfnisse der jeweiligen Patientin.

#### Bedingungen, die eine Überwachung erforderlich machen

Wenn eine der folgenden Bedingungen zutrifft bzw. kürzlich aufgetreten ist und/oder sich während einer Schwangerschaft oder einer vorangegangenen Hormontherapie verschlechtert hat, sollte die Patientin engmaschig überwacht werden. Ein Wiederauftreten oder eine Verschlechterung dieser Zustände sollte während einer Behandlung mit FemSeven 50 µg/24 h Depot-Pflaster in Betracht gezogen werden, insbesondere:

- Leiomyom (Gebärmutterfibrom) oder Endometriose
- Risikofaktoren für thromboembolische Erkrankungen (siehe unten)
- Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumore, z.B. ein hereditäres Brustkrebsrisiko ersten Grades
- Hypertonie
- Lebererkrankungen (z.B. Leberadenom)
- Diabetes mellitus mit oder ohne vaskulärer Beteiligung
- Cholelithiasis
- Migräne oder heftige Kopfschmerzen
- Systemischer Lupus erythematoses
- Endometriumhyperplasie in der Anamnese (siehe unten)
- Epilepsie
- Asthma
- Otosklerose

#### Gründe für einen sofortigen Therapieabbruch

Die Therapie muss bei Auftreten einer Kontraindikation oder folgender Situationen abgebrochen werden:

- Gelbsucht oder Verschlechterung der Leberfunktion
- Erhebliche Blutdrucksteigerung
- Neuauftreten migräneartiger Kopfschmerzen
- Schwangerschaft

#### Endometriumhyperplasien und -karzinom

– Bei Frauen mit gesundem Uterus ist das Risiko einer Endometriumhyperplasie bzw. eines Endometriumkarzinoms erhöht, wenn Estrogene über einen längeren Zeitraum alleine verabreicht werden. Die erhöhte Risikorate eines Endometriumkarzinoms variiert bei einer Estrogen-Mono-Therapie von 2-fach bis 12-fach höher verglichen mit keiner Estrogengabe, abhängig von der Dauer der Behandlung und der Höhe der Estrogenendosis (siehe Abschnitt 4.8). Nach Abbruch der Anwendung kann das Risiko für mindestens 10 Jahre erhöht bleiben.

– Die zusätzliche Gabe eines Gestagens bei nicht hysterektomierten Frauen über mindestens 12 Tage pro Monat/ 28 Tage -Zyklus, oder eine kontinuierliche, kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie beugt dem erhöhten Risiko in Verbindung mit einer Estrogen-Mono-HRT vor.

– Für orale Dosen von Estradiol >2 mg, konjugierten Equinestrogenen >0,625 mg und Pflaster >50 µg/Tag wurde die endometriale Sicherheit zusätzlicher Gestagengaben nicht untersucht.

– Durchbruch- und Schmierblutungen können während der ersten Behandlungsmonate auftreten. Bei deren Auftreten einige Zeit nach Therapiebeginn oder deren Fortsetzung nach Therapieabbruch ist die Ursache abzuklären, einschließlich einer möglichen Endometriumbiopsie, um maligne Veränderungen des Endometriums auszuschließen.

– Ungehinderte Estrogenstimulation kann zu einer prä-malignen oder malignen Umwandlung der verbliebenen Endometrioseherde führen. Daher sollte auch bei Frauen, die sich aus Endometriosegründen einer Hysterektomie unterzogen haben, eine zusätzliche Gestagengabe während der Estrogensatztherapie erwogen werden, wenn eine Restendometriose bekannt ist.

#### Brustkrebs

In Abhängigkeit von der Dauer der HRT deuten die Gesamthinweise auf ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen, die Estrogen-Gestagen-Kombinationsbehandlungen und möglicherweise auch Estrogen-Mono-HRT erhalten.

#### Estrogen-Gestagen-Kombinationsbehandlungen

Eine placebo kontrollierte und randomisierte Studie, die „Women's Health Initiative Study“ (WHI) und epidemiologische Studien haben ein erhöhtes Brust-

krebsrisiko bei Frauen gezeigt, die Estrogen-Gestagen-Kombinationsbehandlung für HRT nehmen. Dies wird nach ungefähr 3 Jahren offensichtlich. (siehe Abschnitt 4.8)

#### **Estrogen- Mono HRT**

Die „Women's Health Initiative Study“ (WHI) fand keinen Anstieg des Brustkrebsrisikos bei hysterektomierten Frauen, die eine Estrogen-Mono-HRT erhielten. Beobachtende Studien berichten meistens über einen leichten Anstieg des Brustkrebsrisikos, welches jedoch substantiell geringer ist als bei Estrogen-Gestagen-Kombinationsbehandlungen (siehe Abschnitt 4.8).

Das erhöhte Risiko wird nach einigen Jahren der Anwendung offensichtlich, kehrt jedoch nach einigen (längstens 5) Jahren nach Therapieende wieder auf den Ausgangswert zurück.

Eine HRT, insbesondere Estrogen-Gestagen-Kombinationsbehandlung, erhöht die Dichte in der mammographischen Darstellung, was die radiologische Diagnose des Brustkrebses erschweren kann.

#### **Eierstockkrebs**

Eierstockkrebs tritt in viel geringerem Maße als Brustkrebs auf. Langzeitanwendungen (mindestens 5 – 10 Jahre) mit Estrogen-Mono-HRT-Produkten werden mit einem leichten Anstieg des Eierstockkrebsrisikos in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Einige Studien sowie die „Women's Health Initiative Study“ (WHI) legen den Schluss nahe, dass Langzeitanwendungen von kombinierten HRTs ein ähnliches oder leicht geringfügigeres Risiko ergeben (siehe Abschnitt 4.8).

#### **Venöse Thromboembolien**

– Eine HRT ist mit einem 1,3 – 3fach höherem Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie (VTE), d.h. einer tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie, verbunden. Das Auftreten eines solchen thromboembolischen Ereignisses ist im ersten Jahr der HRT wahrscheinlicher als zu einem späteren Zeitpunkt (siehe Abschnitt 4.8).

– Patienten mit bekannter Thrombophilie haben ein erhöhtes Risiko für VTE, das möglicherweise durch eine HRT weiter erhöht wird. Eine HRT ist daher bei diesen Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

– Zu den allgemein anerkannten VTE-Risikofaktoren gehören die Anwendung von Estrogenen, fortgeschrittenes Alter, gravierende chirurgische Eingriffe, länger andauernde Immobilisation, erhebliches Übergewicht (BMI <30 kg/m<sup>2</sup>), Schwangerschaft/Nachgeburtsperiode, systemischer Lupus erythematodes (SLE) und Krebs. Über die mögliche Rolle der Varicosis in der VTE gibt es keinen Konsens.

– Wie bei allen postoperativen Patienten sollten verstärkt prophylaktische Maßnahmen zur Verhinderung einer VTE getroffen werden. Wenn nach geplanten Operationen längere Bettruhe erforderlich ist, sollte eine zeitweise Unterbrechung der HRT, nach Möglichkeit 4 - 6 Wochen davor, erwogen werden. Die Behandlung sollte erst wieder bei vollkommen wiedererlangter Mobilität aufgenommen werden.

– Patientinnen mit keiner VTE in der Anamnese, jedoch mit bekannter Thrombosegeschichte in frühen Jahren eines Verwandten ersten Grades, sollte eine Abklärung einer Thrombophilieprädisposition nach sorgfältiger Fachberatung über die begrenzte Aussagefähigkeit eines Screenings angeboten werden (nur ein Anteil thrombophiler Defekte sind über ein Screening identifizierbar). Im Falle der Identifizierung eines thrombophilen Defekts mit isoliert vorkommenden Thrombosen bei Familienangehörigen, oder wenn es sich um einen „gravierenden“ Defekt handelt (z.B. Antithrombin-, Protein S- oder Protein C-Defizienz, oder einer Kombination aus verschiedenen Defekten) ist eine HRT kontraindiziert.

– Bei den Frauen, die bereits mit Antikoagulantien behandelt werden, muss das Nutzen-Risikoverhältnis einer HRT-Anwendung sorgfältig abgewogen werden.

– Wenn eine VTE nach Behandlungsbeginn auftritt, sollte die Medikation unterbrochen werden. Die Patientinnen sollten dahingehend informiert werden, bei eventuellem Auftreten der Symptome einer Thromboembolie (z.B. schmerzhaftem Anschwellen eines Beines, plötzlichem Brustschmerz, Dyspnoe) sofort ihren Arzt zu kontaktieren.

#### **Koronare Herzkrankheit (KHK)**

– Kontrollierte, randomisierte Studien haben keinen Hinweis auf einen kardiovaskulären Nutzen bei Patientinnen mit bestehender oder ohne KHK mit kombinierter Estrogen-Gestagen- oder Estrogen-Mono-HRT ergeben.

#### **Estrogen-Gestagen-Kombinationstherapie**

Das relative KHK-Risiko während der Anwendung einer kombinierten Estrogen-Gestagen-HRT ist leicht erhöht. Da das absolute Ausgangsrisiko stark vom Alter der Patientinnen abhängig ist, ist die Zahl der zusätzlichen Fälle von KHK aufgrund einer Anwendung von Estrogen-Gestagen bei gesunden Frauen unmittelbar nach der Menopause sehr gering, erhöht sich aber mit zunehmendem Alter.

#### **Alleinige Estrogen-Therapie**

Kontrollierte, randomisierte Studien haben keinen Hinweis auf ein erhöhtes KHK-Risiko bei hysterektomierten Frauen, die eine Estrogen-Monotherapie erhalten, ergeben.

#### **Ischämischer Schlaganfall**

– Kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie, sowie Estrogen-Mono-HRT werden mit einem um bis zu 1,5-fach erhöhten Risiko einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden in Verbindung gebracht. Das relative Risiko verändert sich mit dem Alter, sowie mit der Zeit, die seit Eintritt der Menopause vergangen ist, nicht. Da das Grundrisiko eines Schlaganfalles jedoch sehr stark altersabhängig ist, wird auch das Schlaganfallgesamtrisiko von Patientinnen mit einer HRT mit dem Alter zunehmen (siehe Abschnitt 4.8).

#### **Sonstige Erkrankungen**

– Estrogene können eine Flüssigkeitsretention verursachen, daher sollen Patientinnen mit kardialen oder renalen Dysfunktionen sorgfältig überwacht werden.

– Frauen mit bereits bestehender Hypertriglyzeridämie sollten während einer HRT engmaschig kontrolliert werden da seltene Fälle berichtet wurden, in denen es unter solchen Bedingungen zu einer gravierenden Erhöhung der PlasmaTriglyceride gekommen ist, die zu einer Pankreatitis geführt haben.

– Estrogene erhöhen das Thyroidbindende Globulin (TBG), wodurch es allgemein zu Erhöhung der zirkulierenden Schilddrüsenhormone kommt, wie an proteingebundenem Jod (PBI), T<sub>4</sub> Serumspiegeln (durch Säulenchromatographie oder Radio-Immunoassay) oder T<sub>3</sub> Serumspiegeln (durch Radio-Immunoassay) gemessen wurde. Die T<sub>3</sub> Harzaufnahme ist erniedrigt und spiegelt das erhöhte TBG wider. Die freien T<sub>3</sub> und T<sub>4</sub> Konzentrationen sind unverändert, andere Bindungsproteine können im Serum erhöht sein, z. B. das Corticoidbindende Globulin (CBG), das Sexualhormonbindende Globulin (SHBG), was zu erhöhten zirkulierenden Corticosteroiden und Sexualhormonen führt. Freie bzw. biologisch aktive Hormonkonzentrationen bleiben unverändert. Andere Plasmaproteine können erhöht sein (Angiotensinogen/Renin Substrat, Alpha-I-Antitrypsin, Ceruloplasmin).

– HRT verbessert nicht die Gedächtnisfunktion. Es gibt Hinweise eines erhöhten Risikos einer möglichen Demenz bei Frauen, die eine kombinierte, bzw. Estrogen-Mono-HRT nach dem 65. Lebensjahr beginnen.

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

Der Metabolismus von Estrogenen kann durch gleichzeitige Anwendung von Substanzen erhöht werden, die die Freisetzung Arzneimittel metabolisierender Enzyme induzieren, besonders Cytochrom P 450 Enzyme, wie Antikonvulsiva (z.B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) und Antifektiva (z.B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz).

Ritonavir und Nelfinavir, obwohl als starke Enzymhemmer bekannt, zeigen Leberenzym-induzierende Eigenschaften bei gleichzeitiger Verwendung von Steroidhormonen. Pflanzliche Zubereitungen, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können den Metabolismus von Estrogenen anregen.

Bei transdermaler Anwendung wird der First-Pass-Effekt in der Leber umgangen, so dass die so angewandte Estrogen -HRT weniger stark durch Enzyminduktion beeinträchtigt sein könnten als oral verabreichte Hormone.

Klinisch kann ein erhöhter Metabolismus von Estrogenen und Gestagenen zu einer verringerten Wirkung und Veränderungen im uterinen Blutungsmuster führen.

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

##### **Schwangerschaft:**

FemSeven 50 µg/24 h Depot-Pflaster darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Wenn eine Schwangerschaft während der Behandlung mit FemSeven 50 µg/24 h Depot-Pflaster eintritt, muss die Behandlung sofort beendet werden.

Die Ergebnisse der meisten bislang durchgeführten relevanten epidemiologischen Studien zu unbeabsichtigter fetaler Estrogeneinwirkung geben keinen Hinweis auf teratogene oder fetotoxische Eigenschaften.

##### **Stillzeit:**

FemSeven 50 µg/24 h Depot-Pflaster darf während der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

Die klinischen Daten zur Estrogentherapie geben keinen Hinweis darauf, dass FemSeven 50 µg/24 h Depot-Pflaster die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen beeinflussen könnte.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen (>10%) in klinischen Studien während der Behandlung mit FemSeven 50 µg/24 h Depot-Pflaster waren Reaktionen an der Applikationsstelle wie Pruritus, Erythem, Ekzem, Urticaria, Ödeme und Veränderungen der Hautpigmentierung. Es handelt sich in den meisten Fällen um leichte Hautreaktionen, die üblicherweise 2 – 3 Tage nach dem Entfernen des Pflasters verschwinden. Solche Reaktionen werden ganz allgemein bei der transdermalen HRT beobachtet.

Alle unerwünschten Ereignisse, die als Arzneimittel bedingt gewertet wurden und während der Phase III (>500 Patientinnen) und Phase IV (>10000 Patientinnen) oder durch das spontane Erfassungssystem und aus der Literatur gesammelt wurden, sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Organsystemklasse (z.B. MedDRA SOC Level)	Häufig >1/100; <1/10	Gelegentlich >1/1000; <1/100	Selten >1/10000; <1/1000
<b>Haut und Unterhautzellgewebe</b>		Veränderungen des Haares, verstärktes Schwitzen	
<b>Muskeln und Skelett</b>		Arthralgie, Beinkrämpfe	
<b>Zentrales und peripheres Nervensystem</b>	Kopfschmerzen	Benommenheit, Parästhesien, Migräne	
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>		Ängstlichkeit, Appetitsteigerung, Depression, Schlaflosigkeit, Nervosität	
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		Nausea, Dyspepsie, Abdominalschmerzen, Erbrechen	
<b>Herz und Gefäße</b>		Blutdruckveränderungen	
<b>Myo-, Endo-, Pericard</b>		Brustschmerzen	
<b>Gefäße (extrakardial)</b>		Venenerkrankungen	
<b>Weibliche Geschlechtsorgane</b>	Missempfindungen in den Brüsten (z.B. Mastalgie/)	Vaginalausfluss, Durchbruchblutung	Verschlechterung von Uterusfibroiden

	Mastopathie, Spannungsgefühl, Brustvergrößerung)		
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden</b>		Ödeme, Müdigkeit, Gewichtsveränderungen	

#### Brustkrebsrisiko

- Es wird über ein bis zu 2-fach erhöhtes Risiko einer Brustkrebsdiagnose bei Frauen mit einer kombinierten Estrogen-Gestagen-Therapie die mehr als 5 Jahre dauert, berichtet.
- Jedes erhöhte Risiko einer Estrogen-Monotherapie ist substantiell geringer als das einer kombinierten Estrogen-Gestagen-Therapie.
- Der Grad des Risikos ist abhängig von der Dauer der Therapie (siehe Abschnitt 4.4).
- Ergebnisse der größten randomisierten, placebokontrollierten Studie „Women's Health Initiative“ (WHI) und größten epidemiologischen Studie „Million Women Study“ (MWS) werden hier präsentiert:

#### „Million Women Study“ (MWS) - Geschätztes, zusätzliches Risiko von Brustkrebs nach 5 Jahren Anwendung

Altersspektrum (Jahre)	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Nicht-Anwendern über einen Zeitraum von 5 Jahren <sup>1</sup>	Risikoverhältnis	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwendern über einen Zeitraum von 5 Jahren (95%CI)
<b>Estrogen-Mono-HRT</b>			
50 – 65	9 – 12	1,2	1 – 2 (0 – 3)
<b>Kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie</b>			
50 – 65	9 – 12	1,7	6 (5 – 7)

<sup>#</sup> Gesamtrisikoverhältnis. Das Risikoverhältnis ist nicht konstant, aber ansteigend mit zunehmender Dauer der Anwendung

**Hinweis:** Nachdem sich der Hintergrund für das Auftreten von Brustkrebs innerhalb der EU-Staaten unterscheidet, werden sich auch die zusätzlichen Fälle von Brustkrebs proportional ändern. „Women's Health Initiative Studien“ (WHI) - Zusätzliches Risiko von Brustkrebs nach 5 Jahren Anwendung

Alters-spektrum (Jahre)	Vorkommen pro 1.000 Frauen in Placebogruppe über 5 Jahre	Risikoverhältnis & 95%CI	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwendern über 5 Jahre (95%CI)
<b>CEE Estrogen-Mono- HRT</b>			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0) <sup>*2</sup>
<b>CEE+MPA Estrogen &amp; Gestagen†</b>			
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

<sup>†</sup>Nachdem die Analyse auf Frauen ohne HRT vor der Studie begrenzt wurde, war kein erhöhtes Risiko während der ersten 5 Anwendungsjahre ersichtlich.

Nach 5 Jahren war das Risiko höher als bei Nicht-Anwendern.

<sup>\*</sup> bezogen auf die Basislinie der Vorkommensrate in entwickelten Ländern.

<sup>2\*</sup> WHI Studie mit Frauen mit keinem Uterus, die keine Erhöhung des Brustkrebsrisikos zeigten.

#### Endometriumkarzinomrisiko

##### Postmenopausale Frauen mit intaktem Uterus

Das Endometriumkarzinomrisiko bei Frauen mit intaktem Uterus liegt bei ungefähr 5 aus 1.000 Frauen ohne HRT. Bei Frauen mit intaktem Uterus wird eine Estrogen-Mono-HRT nicht empfohlen, weil dadurch das Risiko eines Endometriumkarzinoms steigt (siehe Abschnitt 4.4). Abhängig von der Dauer der Estrogen-Mono-HRT, sowie der Estrogen-Dosis variierte der Anstieg des Endometriumkarzinomrisikos zwischen 5 und 55 zusätzlich diagnostizierten Fällen pro 1.000 Frauen im Alter zwischen 50 und 65.

Die Zugabe eines Gestagens zu einer Estrogen-Mono-HRT über einen Zeitraum von mindestens 12 Tagen pro Zyklus kann dieses Risiko verhindern. In der „Million Women Study“ (MWS) konnte bei Gabe einer kombinierten (sequentiell oder kontinuierlich) HRT über 5 Jahre kein erhöhtes Risiko eines Endometriumkarzinoms festgestellt werden (RR von 1,0 (0,8-1,2)).

#### Eierstockkrebs

Langzeitanwendungen mit Estrogen-Mono- und kombinierten Estrogen-Gestagen-HRT werden mit einem leichten Anstieg des Eierstockkrebsrisikos in Verbindung gebracht. Die „Million Women Study“ (MWS) zeigt bei einer HRT über 5 Jahre 1 zusätzlichen Fall pro 2.500 Anwendern.

#### Risiko von venösen Thromboembolien

Eine HRT ist mit einem 1,3 – 3fach höherem Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie (VTE), d.h. einer tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie, verbunden. Das Auftreten eines solchen thromboembolischen Ereignisses ist im ersten Jahr der HRT wahrscheinlicher als zu einem späteren Zeitpunkt (siehe Abschnitt 4.4).

#### Ergebnisse der Women's Health Initiative“ (WHI):

##### „Women's Health Initiative Studien“ (WHI) - Zusätzliches Risiko einer VTE nach 5 Jahren Anwendung

Altersspektrum (Jahre)	Vorkommen pro 1.000 Frauen in Placebogruppe über 5 Jahre	Risikoverhältnis & 95%CI	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwendern
<b>orale Estrogen-Mono- HRT<sup>3</sup></b>			
50-59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
<b>orales Estrogen &amp; Gestagen</b>			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

#### Risiko für koronare Herzkrankheiten (KHK)

– Bei Anwendern einer kombinierten Estrogen-Gestagen-HRT im Alter von über 60 Jahren ist das Risiko einer KHK leicht erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

#### Risiko eines ischämischen Schlaganfalls

– Die Anwendung einer Estrogen-Mono-HRT, sowie einer kombinierten Estrogen-Gestagen-Therapie werden mit einem um 1,5-fach erhöhten relativen Risiko einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden in Verbindung gebracht. Das Risiko eines hämorrhagischen Schlaganfalls steigt nicht während der Anwendung einer HRT.

– Das relative Risiko ist nicht vom Alter oder von der Dauer der Anwendung abhängig, da aber das Basisrisiko stark altersabhängig ist, wird auch das Gesamtrisiko eines Schlaganfalles mit dem Alter der Frau bei der Anwendung einer HRT steigen (siehe Abschnitt 4.4).

#### „Women's Health Initiative“ (WHI) Studien kombiniert - Zusätzliches Risiko eines ischämischen Schlaganfalles<sup>4</sup> nach 5 Jahren Anwendung

Altersspektrum (Jahre)	Vorkommen pro 1.000 Frauen in Placebogruppe über 5 Jahre	Risikoverhältnis und 95%CI	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwendern über 5 Jahre
50-59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

<sup>3\*</sup> Studie bei Frauen mit keinem Uterus

<sup>4\*</sup> es wurde keine Unterscheidung zwischen ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfall getroffen

#### Andere Nebenwirkungen wurden in Zusammenhang mit Estrogen/Gestagen-Behandlung berichtet:

- Erkrankungen der Gallenblase.
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Chloasma, Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura.
- Mögliche Demenz über einem Alter von 65 Jahren (siehe Abschnitt 4.4.).

#### 4.9 Überdosierung

Die Art der Anwendung macht eine erhebliche Überdosis unwahrscheinlich, falls dennoch eine erhebliche Überdosierung auftreten sollte, reicht als Maßnahme die Entfernung des Pflasters.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

ATC Code: G03A03.

Estrogene.

Der Wirkstoff, synthetisches 17 $\beta$ -Estradiol, ist chemisch und biologisch ident mit dem endogenen Estradiol im menschlichen Körper. Es gleicht die abnehmende Estrogenproduktion bei Frauen in der Menopause aus und verringert Wechselbeschwerden.

Estrogene beugen dem Knochenverlust nach der Menopause oder nach Ovariectomie vor.

#### Information aus klinischen Studien:

##### Verbesserung des Estrogen-Mangel-Symptoms und Blutungsmuster:

– Eine Verbesserung der Menopausesympptome wurde in den ersten Wochen der Behandlung erreicht. Das Blutungsmuster bei nicht hysterektomierten Frauen ist von der Art und Dosierung des zusätzlich verwendeten Gestagens und der Dauer der kombinierten Anwendung mit FemSeven 50  $\mu$ g/24 h Depot-Pflaster abhängig.

– Osteoporoseprophylaxe

- Estrogenmangel in der Menopause führt zu einer erhöhten Knochenumbildung und einer Abnahme der Knochenmasse.
- Die Wirkung der Estrogene auf die Knochenmineraldichte ist dosisabhängig. Die Schutzwirkung scheint für die Dauer der Behandlung gegeben zu sein. Nach Absetzen der HRT ist die Geschwindigkeit der Abnahme der Knochenmasse ähnlich wie bei unbehandelten Frauen.
- Ergebnisse der WHI-Studie und von Metaanalysen anderer Studien zeigen, dass eine laufende HRT – Monotherapie oder kombiniert mit Gestagen – bei vorwiegend gesunden Frauen das Risiko von Hüft-, Wirbelkörper- und anderen osteoporotischen Frakturen reduziert. Ebenso kann eine HRT Frakturen bei Frauen mit niedriger Knochenmasse und/oder manifesten Osteoporose vorbeugen, die vorliegenden Daten sind jedoch limitiert.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach der Applikation des transdermalen Systems werden therapeutische Konzentrationen von Estradiol nach 3 Stunden erreicht und während der gesamten Applikationszeit des transdermalen Pflasters aufrechterhalten (7 Tage). Maximale Plasmakonzentrationen an Estradiol ( $C_{max}$ ) reichen von 59 bis 155 pg/ml (geometrischer Mittelwert nach Ausgangskorrektur 92 pg/ml) und  $AUC_{0-168h}$ -Werte waren zwischen 2478 und 10694 h\*pg/ml (geometrischer Mittelwert nach Ausgangskorrektur 5188 h\*pg/ml). Die mittlere durchschnittliche Plasmakonzentration ( $C_{av}$ ) ist 42 pg/ml (Bereich 20 bis 145 pg/ml) und die durchschnittliche  $C_{pe}$  (Tal-Konzentration vor der nächsten Pflasterapplikation) entspricht 29 pg/ml. Nach Entfernen des transdermalen Pflasters kehren die Estradiol-Konzentrationen innerhalb von 12 Stunden zu den Ausgangswerten zurück (unter 10 pg/ml). Bei der transdermalen Applikation von FemSeven 50  $\mu$ g/24 h Depot-Pflaster unterbleibt der First-Pass-Effekt in der Leber. Estradiol gelangt direkt, in unveränderter Form und physiologischer Konzentration in den Kreislauf. Die therapeutischen Estradiolkonzentrationen werden auf Werte nahe denen der frühen bis mittleren Follikelphase erhöht.

Estradiol wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert. Die primären Metaboliten sind Estron und Estriol und ihre Glucuronid- und Sulfatkonjugate. Estradiol wird hauptsächlich als Glucuronid und Sulfat im Harn ausgeschieden. Die Harnausscheidung erreicht 24 Stunden nach Entfernen des Pflasters wieder die Werte vor der Therapie

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierstudien mit Estradiol haben zu erwartende, auf Estrogen zurück zu führende, Effekte gezeigt.

Die präklinischen Daten geben keinerlei Hinweise auf spezielle Risiken beim Menschen, die über die Informationen in anderen Abschnitten der Fachinformation hinausgehen (siehe insbesondere Abschnitt 4.6).

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### **Schutzfolie:**

Transparente Polyethylen-Terephthalat (PET)-Folie.

#### **Klebmatrix:**

Styrol-Isopren-Blockcopolymer, Glycerinester vollständig hydrierter Harze.

### 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

Der Behälter (Primärverpackung) besteht aus einem verschweißten, beschichteten Beutel (Schichten aus lebensmittelechtem Papier/Polyethylen/Aluminium/Ethylen-Copolymer).

**Packungsgrößen:** Faltschachtel zu 4 und 12 Pflaster.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Handhabung und Beseitigung

Nach Entnahme aus dem beschichteten Beutel wird die zweiteilige Schutzfolie abgezogen, möglichst ohne die Klebefläche zu berühren. Die Klebefläche wird auf ein sauberes und trockenes Hautareal im oberen Anteil einer Gesäßbacke aufgelegt und für mindestens 30 Sekunden mit der Handfläche angedrückt, um eine optimale Haftung auf der Haut zu erreichen.

Empfohlene Anwendungsstellen sind saubere, trockene und unversehrte Hautflächen des Körperstamms unterhalb der Gürtellinie. FemSeven 50 µg/24 h Depot-Pflaster darf nicht auf die Brüste oder in der Nähe der Brüste aufgeklebt werden. Nach Entfernen wird das gebrauchte Pflaster zusammengefaltet und mit dem normalen Hausmüll entsorgt.

7. **Inhaber der Zulassung:** Merck, Wien

8. **Zulassungsnummer:** 1-21988

9. **Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung:** 9. Juni 1997 / 14. Dezember 2005.

10. **Stand der Information:** November 2012.

**Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig.

**Verfügbare Packungsgrößen in Österreich:** 4 Stück.