

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

DERMESTRIL 25 µg/24 Stunden, transdermales Pflaster
DERMESTRIL 50 µg/24 Stunden, transdermales Pflaster

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

DERMESTRIL 25 µg/24 Stunden: enthält 2 mg Estradiol (als Hemihydrat) mit einer durchschnittlichen Freisetzungsrate von 25 Mikrogramm Estradiol pro Tag (in 24 Stunden).

DERMESTRIL 50 µg/24 Stunden: enthält 4 mg Estradiol (als Hemihydrat) mit einer durchschnittlichen Freisetzungsrate von 50 Mikrogramm Estradiol pro Tag (in 24 Stunden)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Transdermales Pflaster.

Die Pflaster sind durchsichtig, farblos, leicht opak, haben eine ovale Form, enthalten einen aufgedruckten Identifizierungscode und werden von einer rechteckigen, durchsichtigen Schutzfolie bedeckt.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Hormonersatzbehandlung (HRT) bei Estrogenmangelsymptomen bei Frauen, deren letzte Monatsblutung mindestens 6 Monate zurückliegt.

In Bezug auf die Behandlung von Frauen über 65 Jahren liegen nur begrenzte Erfahrungen vor.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

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

DERMESTRIL kann sowohl zyklisch als auch kontinuierlich angewendet werden.

Bei Frauen mit einem intakten Uterus ist unabhängig vom gewählten Regime der Estrogenbehandlung der Zusatz eines Gestagens über mindestens 12 bis 14 Tagen pro Zyklus zwingend erforderlich, um das Risiko einer Estrogen-induzierten Endometriumhyperplasie weitgehend zu reduzieren. Bei hysterektomierten Frauen wird der Zusatz eines Gestagens nicht empfohlen, außer in Fällen, in denen eine Endometriose diagnostiziert wurde (siehe unter 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Varianten der Estrogenmonotherapie bzw. kombinierten Estrogen/Gestagentherapie:

a) Zyklisch bzw. zyklisch sequenziell: 21-tägige Behandlung mit DERMESTRIL gefolgt von einer 7-tägigen Anwendungspause. Bei Frauen mit Uterus zusätzlich sequenziell ein Gestagen in den letzten 12–14 Therapie-

b) Kontinuierlich bzw. kontinuierlich sequenziell: Kontinuierliche Anwendung von DERMESTRIL. Bei Frauen mit Uterus zusätzlich sequenziell ein Gestagen an 12–14 Tagen eines jeden 28-Tage-Zyklus.

Als Gestagenzusatz können z. B. Norethisteron, Norethisteronacetat, Medroxyprogesteronacetat oder Progesteron eingesetzt werden (für weitere Informationen siehe Fach- und Gebrauchsinformation der einzelnen Produkte).

DERMESTRIL wird 2 mal wöchentlich (nach 4 bzw. 3 Tagen) an der Hüfte, an einem oberen Gesäßquadranten der Lendenregion oder am Abdomen auf die Haut geklebt und darf niemals auf die Brust oder in deren Nähe appliziert werden. Die Stelle, auf die das Pflaster aufgeklebt wird, sollte bei jedem neuen Pflaster gewechselt werden. Gut geeignet sind Applikationsorte unterhalb der Taille, wo sich die Haut wenig faltet. Die gewählte Hautstelle muss sauber, fettfrei, trocken und unverletzt sein.

Bei dem Aufkleben des Pflasters ist durch festen Druck auf seine gesamte Oberfläche sowie entlang der Ränder eine gute Haftung sicherzustellen. Die Resorptionsfähigkeit der Haut stellt die Freisetzungsrate von Estradiol aus DERMESTRIL bestimmenden Faktor dar. Die Applikation auf anderen (höher liegenden) Hautbereichen als den oben aufgeführten wird nicht empfohlen, da die Freisetzung von Estradiol beeinflusst werden könnte.

Bei korrekter Applikation haftet das Pflaster problemlos über den erforderlichen 3- bzw. 4-tägigen Zeitraum auf der Haut. Sollte sich ein Pflaster vorzeitig (vor Ablauf von 4 bzw. 3 Tagen) teilweise oder vollständig von der Haut lösen, sollte es durch ein neues Pflaster ersetzt werden. Nach jeweils 4 bzw. 3 Tagen wird das verbrauchte Pflaster durch ein neues ersetzt.

Baden und Duschen sind möglich, sofern das Pflaster korrekt appliziert wurde. Nach einem sehr heißen Bad oder Saunabesuch kann sich das Pflaster jedoch ablösen. In diesem Fall ist es (wie oben beschrieben) durch ein neues zu ersetzen. Saunabesuche sollten nach Möglichkeit an Tagen erfolgen, an denen ein Pflasterwechsel ohnehin vorgesehen ist.

Therapiebeginn

Bei postmenopausalen Frauen, die gegenwärtig keine Estrogen-Behandlung, eine Estrogenmonotherapie oder eine kontinuierlich kombinierte HRT erhalten, kann die Behandlung mit DERMESTRIL zu jedem beliebigen Zeitpunkt begonnen werden.

Frauen, die gegenwärtig eine sequenzielle Estrogen-Gestagen-Therapie erhalten, sollten den aktuellen Behandlungszyklus beenden, bevor mit der DERMESTRIL-Behandlung begonnen wird. Der erste Tag nach Abschluss der vorherigen Behandlung (bei kontinuierlicher Anwendung) bzw. der erste Tag nach der Behandlungspause (bei zyklischer Anwendung) stellt einen geeigneten Zeitpunkt für den Beginn eines neuen Behandlungszyklus mit DERMESTRIL dar.

Wurde die Anwendung eines Pflasters vergessen, sollte sie so bald wie möglich nachgeholt werden. Der nächste Pflaster-

wechsel sollte gemäß dem ursprünglichen Behandlungsschema durchgeführt werden. Eine Behandlungsunterbrechung könnte die Wahrscheinlichkeit des Wiederauftretens von Symptomen vergrößern und Abbruch- oder Schmierblutungen hervorrufen.

4.3 Gegenanzeigen

- Bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- Bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht
- Estrogenabhängiger maligner Tumor bzw. ein entsprechender Verdacht (vor allem Endometriumkarzinom)
- Nicht abgeklärten Blutung im Genitalbereich
- Unbehandelte Endometriumhyperplasie
- Frühere oder bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (vor allem tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)
- Bekannte thrombophile Erkrankungen (z. B. Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombin-Mangel, siehe Abschnitt 4.4)
- Bestehende oder erst kurze Zeit zurückliegende arterielle thromboembolische Erkrankungen (vor allem Angina pectoris, Myokardinfarkt)
- Akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die relevanten Leberenzym-Werte nicht normalisiert haben
- 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 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 oder Wiederaufnahme einer Hormonsubstitutionstherapie (HRT) 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 ihrem Arzt mitteilen müssen (siehe „Brustkrebs“ weiter unten). Die Untersuchungen, einschließlich bildgebender Verfahren wie Mammographie, sind entsprechend der gegenwärtig üblichen

Vorsorgepraxis und den klinischen Notwendigkeiten der einzelnen Frau durchzuführen.

Situationen, die eine Überwachung erfordern

- Die Patientinnen sollten engmaschig überwacht werden, wenn eine der folgenden Situationen bzw. Erkrankungen vorliegt oder früher vorlag bzw. sich während einer Schwangerschaft oder einer zurückliegenden Hormonbehandlung verschlechtert hat. Dies gilt auch für den Fall, dass eine der nachfolgend genannten Situationen oder Erkrankungen im Laufe der aktuellen Hormonsubstitutionstherapie mit DERMESTRIL auftritt bzw. sich verschlechtert:
 - o Leiomyom (Uterusmyom) oder Endometriose
 - o Risikofaktoren für Thromboembolien (siehe unten)
 - o Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumoren, z. B. Auftreten von Mammakarzinom bei Verwandten 1. Grades
 - o Hypertonie
 - o Lebererkrankungen (z. B. Leberadenom)
 - o Diabetes mellitus mit oder ohne Beteiligung der Gefäße
 - o Cholelithiasis
 - o Migräne oder (schwere) Kopfschmerzen
 - o Systemischer Lupus erythematoses (SLE)
 - o Endometriumhyperplasie in der Vorgeschichte (siehe unten)
 - o Epilepsie
 - o Asthma
 - o 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 -krebs

- Bei Frauen mit intaktem Uterus ist das Risiko für Endometriumhyperplasie und -karzinom bei längerfristiger Estrogen-Monotherapie erhöht. Der berichtete Anstieg des Risikos für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie schwankt zwischen einer zweifachen bis zu einer zwölffachen Zunahme, verglichen mit Frauen ohne HRT, abhängig von der Dauer der Anwendung und der Höhe der Estrogenosis (siehe Abschnitt 4.8). Nach Beendigung der Behandlung 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. 28-Tage-Zyklus oder die kontinuierliche kombinierte Estrogen-Gestagen-Behandlung von Frauen mit intaktem Uterus kompensiert das zusätzliche Risiko, das von der Estrogen-Monotherapie ausgeht.
- Für Estrogen-Pflaster mit einer Wirkstoff-Freisetzung von mehr als 50 µg/Tag ist nicht gezeigt worden, dass die endome-

triale Sicherheit durch Zugabe eines Gestagens gewährleistet ist.

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 maligne Erkrankung 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 Estrogensersatztherapie 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; dieses Risiko ist von der Dauer der HRT abhängig.

Kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie

Im 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).

Estrogen-Monotherapie

Die WHI-Studie zeigte kein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei hysterektomierten Frauen unter einer Estrogen-Monotherapie. Beobachtungsstudien haben unter einer Estrogen-Monotherapie meist ein geringfügig erhöhtes Risiko für eine Brustkrebsdiagnose gezeigt, das jedoch 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.

Ovarialkarzinom

Das Ovarialkarzinom ist viel seltener als Brustkrebs. Die Langzeitanwendung (mindestens 5–10 Jahre) von Estrogen-Monoarzneimitteln zur Hormonsubstitutionstherapie ist mit einem leicht erhöhten Ovarialkarzinom-Risiko verbunden (siehe Abschnitt 4.8). Ei-

nige Studien einschließlich der WHI-Studie deuten darauf hin, dass das entsprechende Risiko unter der Langzeitanwendung einer kombinierten HRT vergleichbar oder geringfügig geringer ist (siehe Abschnitt 4.8).

Venöse Thromboembolie

- Eine HRT ist mit einem 1,3–3-fach erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) verbunden, vor allem für tiefe Venenthrombosen oder Lungenembolien. Im ersten Jahr einer Hormonsubstitutionstherapie 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 erythematoses (SLE) und Krebs. Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen bei VTE.
- Wie bei allen postoperativen Patienten müssen die vorbeugenden Maßnahmen zur Verhinderung einer VTE nach der Operation berücksichtigt werden. Bei längerer Immobilisierung nach einer geplanten Operation wird empfohlen, die HRT 4 bis 6 Wochen vor dem Eingriff auszusetzen. Die Behandlung sollte erst dann wieder aufgenommen werden, wenn die Frau wieder vollständig mobilisiert ist.
- Bei Frauen ohne VTE in der Vorgeschichte, aber mit Verwandten ersten Grades, die bereits in jungen Jahren an VTE erkrankten, kann ein Thrombophilie-Screening in Erwägung gezogen werden. Vorher sollte die Patientin eingehend über die begrenzte Aussagekraft dieses Verfahrens beraten werden (Es wird nur ein Teil der Defekte identifiziert, die zu einer Thrombophilie führen). Wird ein thrombophiler Defekt festgestellt und sind außerdem Thrombosen bei Verwandten bekannt oder ist der festgestellte Defekt schwerwiegend (z. B. Antithrombin-, Protein-S- und/oder Protein-C-Mangel oder eine Kombination von Defekten), so ist eine HRT kontraindiziert.
- Bei Patientinnen unter einer dauerhaften Behandlung mit Antikoagulantien sollte vor der Anwendung einer HRT das Nutzen-Risiko-Verhältnis sorgfältig abgewogen werden.
- Sollte sich eine VTE nach Beginn der Therapie entwickeln, muss das Arzneimittel abgesetzt werden. Die Patientinnen sollen 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 Maße altersabhängig ist, ist die Zahl der zusätzlich auftretenden Fälle, die auf die HRT aus Estrogen und Gestagen zurückgehen, bei prämenopausalen gesunden Frauen sehr gering. Die Zahl steigt jedoch mit zunehmendem Alter.

Estrogen-Monotherapie:

In randomisierten kontrollierten Studien wurden keine Hinweise für ein erhöhtes Risiko einer koronaren Herzkrankheit bei hysterektomierten Frauen unter einer Estrogen-Monotherapie gefunden.

Schlaganfall

- Die kombinierte Behandlung mit Estrogen und Gestagen und die Estrogen-Monotherapie sind mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten Schlaganfallrisiko verbunden. Das relative Risiko ist unabhängig vom Alter und der Zeitspanne, die seit der Menopause vergangen ist. Da allerdings das Grundrisiko, einen Schlaganfall zu erleiden, in hohem Maße altersabhängig ist, nimmt das Gesamtrisiko eines Schlaganfalls für Frauen unter einer HRT mit zunehmendem Alter zu (siehe Abschnitt 4.8)

Sonstige Erkrankungszustände

- Estrogene können eine Flüssigkeitsretention bewirken; daher müssen Patientinnen mit kardialen oder renalen Funktionsstörungen sorgfältig beobachtet werden.
- Frauen mit vorbestehender Hypertriglyceridämie müssen während einer Estrogen- oder Hormonersatztherapie engmaschig überwacht werden, weil im Zusammenhang mit einer Estrogen-therapie unter derartigen Umständen von seltenen Fällen eines starken Triglyceridanstiegs 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 geschlechtshormon-bindende Globulin (*sex-hormon-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-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 kontinuierlichen 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 Wirkstoffen verstärkt werden, die Arzneimittel-metabolisierende Enzyme, vor allem die Cytochrom-P450-Enzyme, induzieren. Zu diesen Wirkstoffen gehören Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) und Antiinfektiva (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz). Ritonavir und Nelfinavir haben, wenn sie zeitgleich mit Steroidhormonen angewendet werden, enzymstimulierende 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 Darreichung wird der First-Pass-Effekt in der Leber umgangen, so dass transdermal angewandte Estrogene möglicherweise weniger stark als orale Hormone durch Enzyminduktoren beeinträchtigt werden. Klinisch kann ein erhöhter Estrogen- und Gestagenmetabolismus zu einer verminderten Wirkung dieser Hormone und zu Veränderungen des uterinen Blutungsmusters führen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

DERMESTRIL ist in der Schwangerschaft nicht indiziert. Wenn es während der Behandlung mit DERMESTRIL zur Schwangerschaft kommt, sollte die Behandlung sofort abgebrochen werden.

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

Stillzeit

DERMESTRIL ist in der Stillzeit nicht indiziert.

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

Es wurden keine Studien über die Wirkung auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Lokale Reaktionen an der Applikationsstelle, meist in Form eines geringgradigen Erythems mit oder ohne Pruritus, traten bei 10 bis 25 % der Patientinnen auf.

Schwerwiegende Nebenwirkungen in Verbindung mit einer Hormonsubstitutionstherapie werden ebenfalls im Abschnitt 4.4

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung erwähnt.

Die Tabelle 1 auf Seite 4 zeigt die Nebenwirkungen, sortiert nach MedDRA Organ-systemklasse (MedDRA SOCs), die von Anwendern einer Hormonsubstitutionstherapie berichtet wurden.

Weitere Nebenwirkungen (mit unbekannter Häufigkeit) wurden im Zusammenhang mit einer Estradiolbehandlung berichtet:

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

- Brustkrebs^a
- Estrogenabhängige gutartige und bösartige Neubildungen, z. B. Endometriumkarzinom^b, Ovarialkarzinom^c
- Vergrößerte Leiomyome

Erkrankungen des Nervensystems

- Wahrscheinliche Demenz bei Frauen im Alter von über 65 Jahren (siehe Abschnitt 4.4), Chorea, Exazerbation einer Epilepsie

Gefäßkrankungen

- Schlaganfall^d
- Arterielle Thromboembolie, z. B. Angina^e und Myokardinfarkt^e. Siehe Abschnitte 4.3 und 4.4.
- Venöse Thromboembolie^d, z. B. tiefe Beinvenen- oder Beckenvenenthrombose und Lungenembolie. Siehe Abschnitte 4.3 und 4.4

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

- Pankreatitis (bei Frauen mit vorbestehender Hypertriglyceridämie)
- Gastrooesophageale Refluxerkrankung

Leber- und Gallenblasenerkrankungen

- Leberfunktion anomal, manchmal mit Ikterus

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

- Angioödem
- Erythema multiforme
- Purpura vaskulär
- Chloasma
- Reaktionen an der Verabreichungsstelle (Erythem mit oder ohne Pruritus)

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

- Harninkontinenz

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

- Fibrozystische Erkrankung der Brustdrüse

a Brustkrebsrisiko

- Bei Frauen, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie über mehr als 5 Jahre durchgeführt hatten, war das Risiko für eine Brustkrebsdiagnose bis zu 2-fach erhöht.
- Bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie ist das erhöhte Risiko 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.

Tabelle 1

Organsystemklasse (MedDRA)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (< 1/1.000)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Vaginale Candidose	
Erkrankungen des Immunsystems		Übersensibilitätsreaktion	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gewichtszunahme oder Gewichtsverminderung		
Psychiatrische Erkrankungen		depressive Verstimmung	Angst, Libido vermindert oder Libido gesteigert
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	Schwindelgefühl	Migräne
Augenerkrankungen		Sehstörungen	Kontaktlinsenunverträglichkeit
Herzkrankungen		Palpitationen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominalschmerz, Übelkeit	Dyspepsie	Blähungen, Erbrechen
Leber- und Gallenerkrankungen		Gallenblasenerkrankung	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag, Pruritus	Erythema nodosum, Urtikaria	Hirsutismus, Akne
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Muskelkrämpfe
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Metrorrhagie, Uterusblutung/vaginale Blutung einschließlich vaginale Schmierblutung	Brustschmerz, Brustschmerzempfindlich	Dysmenorrhoe, vaginaler Ausfluss, prämenstruelles Syndrom, Brustvergrößerung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ödem	Ermüdung

Der am besten zutreffende MedDRA Ausdruck wird verwendet, um eine bestimmte Reaktion und seine Synonyme und verwandten Erkrankungen zu beschreiben.

Siehe Tabelle 2 und 3 und Tabelle 4 auf Seite 5

b Endometriumkarzinomrisiko

Postmenopausale Frauen mit intaktem Uterus

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

Bei Frauen mit intaktem Uterus wird die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie nicht empfohlen, da diese das Risiko eines Endometriumkarzinoms erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

In Abhängigkeit von der Dauer der Estrogen-Monotherapie und der Estrogendosis lag das erhöhte Risiko eines Endometriumkarzinoms in epidemiologischen Studien bei 5 bis 55 zusätzlich diagnostizierten Fällen pro 1.000 Frauen im Alter zwischen 50 und 65 Jahren.

Durch Zugabe eines Gestagens zu der Estrogen-Monotherapie für mindestens 12 Tage pro Zyklus kann dieses erhöhte Risiko vermieden werden. In der Million Women Study war nach 5-jähriger Anwendung einer kombinierten HRT (sequenziell oder kontinuierlich) das Risiko eines Endometriumkarzinoms nicht erhöht (RR 1,0 (95 % KI 0,8–1,2)).

c Ovarialkarzinom

Die Anwendung von Estrogen-Monoarzneimitteln und von Estrogen-Gestagen-Kombinationsarzneimitteln 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 er-

Tabelle 2 **Bislang größte Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien 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 einen Zeitraum von 5 Jahren (50–54 Jahre)*	Relatives Risiko	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 5 Jahren
Estrogen-Monotherapie			
50	13,3	1,2	2,7
Estrogen-Gestagen-Kombinationstherapie			
50	13,3	1,6	8,0

* Bezogen auf Baseline-Inzidenzraten in England im Jahr 2015 bei 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 einen Zeitraum von 10 Jahren (50–59 Jahre)*	Relatives Risiko	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 10 Jahren
Estrogen-Monotherapie			
50	26,6	1,3	7,1
Estrogen-Gestagen-Kombinationstherapie			
50	26,6	1,8	20,8

* Bezogen auf die Ausgangs-Inzidenzraten in England im Jahr 2015 bei 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.

höhtes Ovarialkarzinomrisiko für Frauen hervor, die zurzeit HRT anwenden, im Vergleich zu Frauen, die HRT nie 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.

d Risiko venöser 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 1,3–3-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 5 dargestellt.

e Risiko 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).

f Schlaganfallrisiko

Die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie oder einer kombinierten Estrogen-Gestagen-Therapie ist verbunden mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten Risiko für einen ischämischen Schlaganfall. Das Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall ist unter einer HRT nicht erhöht.

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

Siehe Tabelle 6

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

Überdosierungen sind durch die transdermale Applikation unwahrscheinlich. Bei einigen Frauen können Übelkeit, Erbrechen und Abbruchblutungen auftreten. Es gibt kein spezifisches Antidot und eine Behandlung sollte symptomatisch erfolgen. Die vorgenannten Informationen gelten auch für Überdosierungen bei Kindern. Das/die Pflaster sollten entfernt werden.

Tabelle 4 WHI-Studie 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) ²
Estrogen + Gestagen (CEE + MPA) [‡]			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)

² WHI-Studie bei Frauen ohne Uterus, die kein erhöhtes Brustkrebsrisiko zeigte

[‡] 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.

Tabelle 5 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 nach 5 Jahren
Orale Estrogen-Monotherapie ³			
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)

³ Studie bei Frauen ohne Uterus

Tabelle 6 Kombinierte WHI-Studien – zusätzliches Risiko für ischämischen Schlaganfall⁴ nach 5-jähriger HRT

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)

⁴ Es wurde nicht zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall unterschieden

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Natürliche und halbsynthetische Estrogene, rein

ATC-Code: G03CA03

Urogenitalsystem und Sexualhormone

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

Angaben zu den klinischen Studien

Linderung der durch Estrogenmangel verursachten Symptome und Beeinflussung der Blutungen.

– Eine Linderung der menopausalen Beschwerden wurde in den ersten Wochen der Behandlung erreicht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Transdermal verabreichtes Estradiol umgeht den für oral verabreichte Estrogenprodukte typischen First-Pass-Metabolismus in der Leber und gelangt direkt in unveränderter Form in den Kreislauf.

Bioverfügbarkeit

Bei kontinuierlicher Anwendung von DERMESTRIL 25/50/100 wurde eine durchschnittliche Plasmakonzentration (C_{av}) von 23 pg/ml, 40 pg/ml und 79 pg/ml erreicht. Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) lag im Bereich von 37 pg/ml, 61 pg/ml und 117 pg/ml, die minimale Plasmakonzentration nach 120 Stunden (C_{min}) betrug 3 pg/ml, 1 pg/ml und 7 pg/ml. Nach Entfernung des Pflasters kehrte der Estradiol-Plasmaspiegel innerhalb von 12–24 h wieder auf die Ausgangswerte zurück. Die Bioverfügbarkeit des transdermal applizierten Estradiols unterliegt individuellen Schwankungen, deswegen muss die Dosis an die klinische Symptomatik angepasst werden.

Die mittlere Plasmahalbwertszeit von Estradiol beträgt ungefähr 1 Stunde. Estradiol wird teilweise an Plasmaproteine gebunden.

Metabolismus und Elimination

Estradiol hat eine Eliminationshalbwertszeit von ungefähr 2–3 Stunden. Daher wird ein rascher Abfall der Serumspiegel nach Entfernung des transdermalen Pflasters beobachtet. Die Ausscheidung von Estradiol und seiner Metaboliten (Estriol und Estron) erfolgt über den Harn innerhalb von 48 Stunden als Schwefelsäure- und Glukuronsäurekonjugate zusammen mit einem geringen Anteil an unveränderlichem Estradiol. Ein Teil wird über den Stuhl eliminiert.

Nach Mehrfachapplikation ist keine Akkumulation von Estradiol im Kreislauf zu beobachten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Wegen der ausgeprägten Unterschiede zwischen den Versuchstierarten untereinander sowie im Verhältnis zum Menschen besitzen tierexperimentelle Untersuchungsergebnisse mit Estrogenen nur einen beschränkten prädiktiven Wert für die Anwendung beim Menschen.

Zur systemischen Toxizität von Estradiol nach dermalen Applikation liegen keine präklinischen Daten vor.

Bei Versuchstieren zeigte Estradiol oder Estradiolvalerat nach systemischer Gabe (Injektion) bereits in relativ geringer Dosierung einen embryolethalen Effekt; Missbildungen des Urogenitaltrakts und Feminisierung männlicher Feten wurden beobachtet. Präklinische Daten aus konventionellen Studien zur chronischen Toxizität, Genotoxizität und zum karzinogenen Potential zeigten keine speziellen Risiken für den Menschen außer denen, die bereits in anderen Kapiteln der Fachinformation beschrieben sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Estradiolhaltige adhäsive Matrix:
Poly[(2-ethylhexyl)acrylat-co-methylacrylat-co-acrylsäure-co-(2,3-epoxypropyl)-methacrylat] (61,5:33:5,5:0,02) = Duro-Tak 387-2353

Poly[(2-ethylhexyl)-acrylat-co-vinylacetat-co-(2-hydroxyethyl)-acrylat-co-(2,3-epoxypropyl)methacrylat] (67:28:5:0,15) = Duro-Tak 387-2287

Stützfolie: Pegoterat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

DERMESTRIL sollte in einem intakten Beutel aufbewahrt werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

DERMESTRIL 25:

Faltschachtel enthält 6, 18 oder 24 transdermale Pflaster, einzeln in Schutzbeuteln aus hitzeversiegelbaren Materialien mit einer inneren Aluminiumschicht verpackt.

DERMESTRIL 50:

Faltschachtel enthält 6, 18 oder 24 transdermale Pflaster, einzeln in Schutzbeuteln aus hitzeversiegelbaren Materialien mit einer inneren Aluminiumschicht verpackt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Beutel an der Einkerbung aufreißen (keine Schere verwenden, um eine Beschädigung des Pflasters zu vermeiden) und Pflaster entnehmen. Pflaster am kleineren Teil der Schutzfolie zwischen Daumen und Zeigefinger halten. Den größeren Teil der Schutzfolie mit der anderen Hand entfernen und entsorgen.

Klebseite des Pflasters nicht berühren. Das Pflaster wird an der Hüfte, an einem oberen Gesäßquadranten, der Lendenregion oder Abdomen auf der Haut angebracht, wobei der noch von der Schutzfolie bedeckte Teil zwischen Daumen und Zeigefinger gehalten wird. Verwenden Sie das Pflaster nicht an anderen Stellen als angegeben. Verbleibenden Teil der Schutzfolie abziehen und die gesamte Oberfläche des Pflasters über einen Zeitraum von etwa 10 Sekunden fest andrücken.

Mit einem Finger über die Ränder des Pflasters streichen, um eine gute Haftung zu gewährleisten.

Nach dem Gebrauch ist das DERMESTRIL Pflaster mit der Klebefläche nach innen zusammenzufalten und mit dem Hausmüll zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

MEDA Pharma GmbH & Co. KG
Benzstraße 1
61352 Bad Homburg
Tel.: (06172) 888-01
Fax: (06172) 888-27 40
E-Mail: medinfo@medapharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

30327.00.00
30327.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

24. April 1996

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. Februar 2005

10. STAND DER INFORMATION

August 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt