

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Estradot® 25 Mikrogramm/24 Stunden
transdermales Pflaster
Estradot® 37,5 Mikrogramm/24 Stunden
transdermales Pflaster
Estradot® 50 Mikrogramm/24 Stunden
transdermales Pflaster
Estradot® 75 Mikrogramm/24 Stunden
transdermales Pflaster
Estradot® 100 Mikrogramm/24 Stunden
transdermales Pflaster

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Estradot 25 Mikrogramm/24 Stunden
transdermales Pflaster

1 transdermales Pflaster mit 2,5 cm² Abgabefläche enthält:

0,39 mg Estradiol (als Hemihydrat)
Abgaberate: 25 Mikrogramm Estradiol in
24 Stunden

Estradot 37,5 Mikrogramm/24 Stunden
transdermales Pflaster

1 transdermales Pflaster mit 3,75 cm² Abgabefläche enthält:

0,585 mg Estradiol (als Hemihydrat)
Abgaberate: 37,5 Mikrogramm Estradiol in
24 Stunden

Estradot 50 Mikrogramm/24 Stunden
transdermales Pflaster

1 transdermales Pflaster mit 5 cm² Abgabefläche enthält:

0,78 mg Estradiol (als Hemihydrat)
Abgaberate: 50 Mikrogramm Estradiol in
24 Stunden

Estradot 75 Mikrogramm/24 Stunden
transdermales Pflaster

1 transdermales Pflaster mit 7,5 cm² Abgabefläche enthält:

1,17 mg Estradiol (als Hemihydrat)
Abgaberate: 75 Mikrogramm Estradiol in
24 Stunden

Estradot 100 Mikrogramm/24 Stunden
transdermales Pflaster

1 transdermales Pflaster mit 10 cm² Abgabefläche enthält:

1,56 mg Estradiol (als Hemihydrat)
Abgaberate: 100 Mikrogramm Estradiol in
24 Stunden

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Transdermales Pflaster.

Rechteckiges Pflaster mit abgerundeten Ecken, bestehend aus einer druckempfindlichen Klebeschicht, die Estradiol enthält, einer durchsichtigen Trägerfolie auf der einen und einer Schutzfolie auf der anderen Seite.

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 (nur für Estradot 50, - 75 und - 100).

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Das transdermale Pflaster wird zweimal wöchentlich, d. h. alle 3 bis 4 Tage, gewechselt.

Estrogenmangelsymptome:

Estradot ist in 5 Stärken verfügbar: 25, 37,5, 50, 75 und 100. 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).

Abhängig vom klinischen Ansprechen kann die Dosis an die individuellen Bedürfnisse der Patientin angepasst werden. Wenn sich nach 3 Monaten Behandlung die Symptome nicht ausreichend gebessert haben, kann die Dosis erhöht werden. Wenn sich Symptome einer Überdosierung zeigen (z. B. Brustspannen), muss die Dosis vermindert werden.

Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen:

Dafür ist Estradot in 3 Stärken verfügbar: 50, 75 und 100. Die Behandlung muss mit einem Pflaster Estradot 50 Mikrogramm/24 Stunden begonnen werden.

Dosisanpassungen können unter Verwendung von Estradot 50, - 75 und - 100 Mikrogramm Pflastern erfolgen.

Allgemeine Hinweise

Estradot wird als kontinuierliche Therapie angewendet (Anwendung ohne Unterbrechung zweimal wöchentlich).

Bei Frauen mit intaktem Uterus muss Estradot mit einem Gestagen kombiniert werden, das für die Anwendung mit einem Estrogen zugelassen ist, nach einem kontinuierlich-sequenziellen Dosierungsschema: Das Estrogen wird kontinuierlich angewendet. Das Gestagen wird sequenziell für mindestens 12 bis 14 Tage in jedem 28-tägigen Zyklus gegeben.

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

Bei Frauen, die gegenwärtig keine HRT anwenden, oder bei Frauen, die bisher eine kontinuierlich-kombinierte HRT angewendet haben, kann die Behandlung mit Estradot an jedem beliebigen Tag begonnen werden. Bei Frauen, die gegenwärtig eine sequenzielle HRT erhalten, soll die Behandlung mit Estradot einen Tag nach dem Ende der vorherigen Therapie begonnen werden.

Art der Anwendung

Estradot wird mit seiner Klebeschicht auf eine saubere und trockene Stelle des Abdomens aufgeklebt. **Estradot darf nicht auf die Brüste geklebt werden.**

Estradot wird zweimal wöchentlich gewechselt. Es darf nicht zweimal nacheinander auf dieselbe Hautstelle geklebt werden. Nach mindestens einer Woche kann ein neues Pflaster wieder auf eine schon einmal gewählte Stelle geklebt werden. Die Hautstelle soll frei von Öl und ohne Hautschäden oder Hautreizungen sein. Die Taille sollte ver-

mieden werden, da enge Kleidung das Pflaster ablösen kann. Das Pflaster soll nach Öffnen des Beutels und Entfernen der Schutzfolie sofort aufgeklebt werden. Um einen guten Hautkontakt zu gewährleisten, soll das Pflaster etwa 10 Sekunden mit der Handfläche fest an die Klebestelle angepresst werden und dies besonders auch am Pflasterrand.

Falls ein Pflaster abfällt, kann das gleiche Pflaster nochmals aufgeklebt werden. Falls notwendig, kann auch ein neues Pflaster angewendet werden. In beiden Fällen soll das ursprüngliche Behandlungsschema unverändert bleiben. Das Pflaster kann während des Badens getragen werden.

Wurde die Anwendung eines Pflasters vergessen, sollte sie sobald wie möglich nachgeholt werden. Der nächste Pflasterwechsel sollte gemäß dem ursprünglichen Behandlungsschema durchgeführt werden. Eine Behandlungsunterbrechung könnte die Wahrscheinlichkeit von Durchbruch- oder Schmierblutungen erhöhen.

4.3 Gegenanzeigen

- bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht;
- estrogenabhängiger maligner Tumor bzw. ein entsprechender Verdacht (vor allem Endometriumkarzinom);
- nicht abgeklärte Blutung im Genitalbereich;
- unbehandelte Endometriumhyperplasie;
- 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, so lange sich die relevanten Leberenzym-Werte nicht normalisiert haben;
- bekannte Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der in Abschnitt 6.1 aufgeführten sonstigen Bestandteile;
- Porphyrie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Hormonsubstitutionstherapie (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.

Estradot 25 und Estradot 37,5 sind nicht bei Osteoporose indiziert.

Es liegen nur begrenzte Daten zur Bewertung der Risiken einer HRT bei vorzeitiger Menopause vor. Da jedoch das absolute Risiko bei jüngeren Frauen niedriger ist, könnte das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei jüngeren Frauen günstiger sein als bei älteren.

Medizinische Untersuchung/Kontrolluntersuchungen

Vor Beginn bzw. Wiederaufnahme einer 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 dem Arzt mitteilen müssen (siehe Abschnitt „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 Estradot auftritt bzw. sich verschlechtert:

- 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 Vorgeschiechte (siehe unten);
- Epilepsie;
- Asthma;
- Otosklerose.

Gründe für einen sofortigen Therapieabbruch

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

- Ikterus oder Verschlechterung der Leberfunktion;
- signifikante Erhöhung des Blutdrucks;
- Einsetzen migräneartiger Kopfschmerzen;
- 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 Estrogendosis (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. pro 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 Estradot 75 und Estradot 100 ist nicht untersucht worden, ob die endometriale 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 residuärer 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

Die vorliegenden Erkenntnisse weisen auf ein insgesamt erhöhtes, von der Anwendungsdauer abhängiges Brustkrebsrisiko für Frauen hin, die Estrogen-Gestagen-Kombinationen anwenden. Möglicherweise gilt dies auch für eine HRT mit Estrogen-Monopräparaten.

Kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie

In einer randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studie, der Women's Health Initiative Study (WHI-Studie), und in epidemiologischen Studien ergab sich übereinstimmend ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen, die im Rahmen einer HRT Estrogen-Gestagen-Kombinationen angewendet haben. Das erhöhte Risiko zeigte sich nach etwa drei Jahren (siehe Abschnitt 4.8).

Estrogen-Monotherapie

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

Das erhöhte Risiko zeigt sich nach einigen Anwendungsjahren, kehrt jedoch einige (spätestens fünf) Jahre nach Behandlungsende wieder auf das altersentsprechende Grundrisiko zurück.

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

radiologische Brustkrebsdiagnostik auswirken kann.

Ovarialkarzinom

Das Ovarialkarzinom ist viel seltener als Brustkrebs.

Epidemiologische Erkenntnisse einer großen Meta-Analyse lassen auf ein leicht erhöhtes Risiko bei Frauen schließen, die im Rahmen einer HRT Estrogen-Monoarzneimittel oder kombinierte Estrogen-Gestagen-Arzneimittel anwenden, das sich innerhalb von 5 Anwendungsjahren zeigt und nach Beendigung der Behandlung im Laufe der Zeit abnimmt.

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

Venöse Thromboembolie

Eine HRT ist mit einem 1,3- bis 3-fach erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) verbunden, vor allem für tiefe Venenthrombosen oder Lungenembolien. Im ersten Jahr einer HRT ist das Auftreten einer VTE wahrscheinlicher als später (siehe Abschnitt 4.8).

Zu den allgemein anerkannten VTE-Risikofaktoren gehören die Anwendung von Estrogenen, ein höheres Alter, größere Operationen, längere Immobilisierung, erhebliches Übergewicht (BMI > 30 kg/m²), Schwangerschaft/Wochenbett, systemischer Lupus erythematoses (SLE) und Krebs.

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

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

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

Wie bei allen postoperativen Patienten müssen vorbeugende Maßnahmen zur Verhinderung einer VTE nach der Operation berücksichtigt werden. Bei längerer Immobilisierung nach einer geplanten Operation wird empfohlen, die HRT 4 bis 6 Wochen vor dem Eingriff auszusetzen. Die Behandlung sollte erst dann wieder aufgenommen werden, wenn die Frau wieder vollständig mobilisiert ist.

Bei Frauen ohne VTE in der Vorgeschichte, aber mit Verwandten ersten Grades, die bereits in jungen Jahren an VTE erkrankten, kann ein Thrombophilie-Screening in Erwägung gezogen werden. Vorher sollte die Patientin eingehend über die begrenzte Aussagekraft dieses Verfahrens beraten werden (Es wird nur ein Teil der Defekte identifiziert, die zu einer Thrombophilie führen.). Wird ein thrombophiler Defekt festgestellt und sind außerdem Thrombosen bei Verwandten bekannt oder ist der festgestellte Defekt schwerwiegend (z.B. Antithrombin-, Protein-S- und/oder Protein-C-Mangel oder eine Kombination von Defekten), so ist eine HRT kontraindiziert.

Sollte sich eine VTE nach Beginn der HRT entwickeln, muss das Arzneimittel abgesetzt werden. Die Patientinnen sollen darauf hin-

gewiesen 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 prämenopausalen gesunden Frauen sehr gering. Die Zahl steigt jedoch mit zunehmendem Alter.

Estrogen-Monotherapie:

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

Schlaganfall

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

Schwere anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen

Nach Markteinführung wurden Fälle von anaphylaktischen/anaphylaktoiden Reaktionen berichtet, die sich irgendwann im Laufe der Estradiol-Behandlung entwickelten und eine medizinische Notfallversorgung erforderten.

Angioödem

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

Patienten, die nach einer Behandlung mit Estradiol ein Angioödem entwickeln, sollten Estradot nicht erneut erhalten.

Sonstige Erkrankungszustände

- 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 Estrogentherapie unter derartigen Umständen von seltenen Fällen eines starken Triglyzerid-

anstiegs 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 proteinengebundenen Iods (PBI), des T₄-Spiegels (Säulen- oder Radioimmunoassay) oder T₃-Spiegels (Radioimmunoassay) gemessen wird. Die T₃-Harzaufnahme ist herabgesetzt, was einen TBG-Anstieg widerspiegelt. Die freien T₄- und T₃-Konzentrationen verändern sich nicht. Andere Bindungsproteine können im Serum erhöht sein, wie das kortikoidbindende Globulin (CBG) und das geschlechtshormonbindende Globulin (*sex-hormone-binding globulin*/SHBG), was zu einem Ansteigen der zirkulierenden Kortikosteroide bzw. Sexualhormone führt. Freie oder biologisch aktive Hormonkonzentrationen bleiben unverändert. Andere Plasmaproteine können erhöht sein (Angiotensinogen/Reninsubstrat, Alpha-1-Antitrypsin, Coeruloplasmin).

Unter einer HRT verbessern sich die kognitiven Fähigkeiten nicht. Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für eine Demenz bei Frauen, die bei Beginn einer kontinuierlichen kombinierten HRT oder einer Estrogen-Monotherapie älter als 65 Jahre waren.

- Es ist bekannt, dass eine Kontaktsensibilisierung bei allen topischen Applikationen vorkommen kann. Obwohl es äußerst selten geschieht, sollen Frauen, die eine Kontaktsensibilisierung auf einen der Bestandteile des Pflasters entwickeln, davor gewarnt werden, dass eine schwere Überempfindlichkeitsreaktion entstehen kann, wenn sie sich weiter dem verursachenden Stoff aussetzen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der Metabolismus der Estrogene (und Gestagene) 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 und 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 (und Gestagene) induzieren.

Estradiol wird überwiegend durch CYP3A4 metabolisiert, weshalb die zeitgleiche Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren, wie beispielsweise Ketoconazol und Erythromycin, zu einer Erhöhung der Estradiol-Exposition führen kann.

Bei der transdermalen Anwendung wird der First-Pass-Effekt in der Leber umgangen, so dass transdermal angewandte Estrogene (und Gestagene) möglicherweise weniger

stark als oral gegebene Hormone durch Enzyminduktoren beeinträchtigt werden.

Klinisch kann ein erhöhter Estrogen- und Gestagenmetabolismus zu einer verminderten Wirkung und zu Veränderungen des uterinen Blutungsmusters führen.

Durch eine Estrogentherapie können einige Labortests beeinflusst werden, wie z. B. Glucosetoleranz- oder Schilddrüsenfunktions-tests.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Estradot ist in der Schwangerschaft nicht indiziert. Wenn es während der Behandlung mit Estradot 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

Estradot ist in der Stillzeit nicht indiziert.

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

Estradot hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Ein leichtes Erythem an der Anwendungsstelle war die häufigste berichtete Nebenwirkung (16,6%). Das Erythem wurde nach Ablösen des Pflasters von der Haut an der Anwendungsstelle beobachtet. Ein leichter Pruritus und ein leichter Hautausschlag rund um die Anwendungsstelle wurden ebenfalls berichtet.

Die Nebenwirkungen (Tabelle 1) sind nach Häufigkeiten geordnet, die häufigste zuerst. Dabei wird die folgende Konvention verwendet: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach Schweregrad absteigend aufgelistet.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in klinischen Prüfungen und aus der Erfahrung nach Markteinführung unter Estradot oder allgemein unter einer Estrogen-Therapie berichtet:

Tabelle 1

| |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)</p> <p>Nicht bekannt*: Brustkrebs</p> <p><u>Erkrankungen des Immunsystems</u></p> <p>Selten: Überempfindlichkeit</p> <p>Sehr selten: Urtikaria, anaphylaktische Reaktionen</p> <p>Nicht bekannt*: anaphylaktoide Reaktionen</p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr selten: verringerte Kohlenhydrat-Toleranz

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Depression, Nervosität, Affektlabilität

Selten: Störungen der Libido

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

Häufig: Schlaflosigkeit

Gelegentlich: Migräne, Schwindel

Selten: Parästhesie

Sehr selten: Chorea

Augenerkrankungen

Sehr selten: Kontaktlinsenunverträglichkeit

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Hypertonie

Selten: venöse Embolie

Nicht bekannt*: Embolie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Dyspepsie, Diarrhö, abdominelle Schmerzen, Blähungen

Gelegentlich: Erbrechen

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Cholelithiasis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Reaktionen an der Anwendungsstelle**, Erythem

Häufig: Akne, Hautausschlag, trockene Haut, Pruritus

Gelegentlich: Hautverfärbung

Selten: Alopezie

Sehr selten: Hautnekrose, Hirsutismus

Nicht bekannt*: Angioödem, Kontaktdermatitis, Chloasma

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Rückenschmerzen

Selten: Myasthenie

Nicht bekannt*: Schmerzen in den Extremitäten

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr häufig: Brustspannen und Brustschmerzen, Dysmenorrhö, Menstruationsbeschwerden

Häufig: Brustvergrößerung, Menorrhagie, Ausfluss, unregelmäßige Vaginalblutung, Uteruskrämpfe, vaginale Infektion, Endometriumhyperplasie

Selten: Uterusleiomyom, Eileiterzysten, Zervixpolypen

Nicht bekannt*: fibrozystische Mastopathie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort

Häufig: Schmerzen, Asthenie, periphere Ödeme, Gewichtsschwankungen

Untersuchungen

Gelegentlich: erhöhte Transaminasen

Nicht bekannt*: anormale Leberfunktionstests

(*) Nach Markteinführung berichtet

(**) Reaktionen an der Applikationsstelle einschließlich lokaler Blutungen, Bluteruss, Brennen, Hautbeschwerden, Hauttrockenheit, Ekzem, Ödem, Hautrötung, Entzündung, Hautreizung, Schmerz, Papeln, Sensibilitätsstörung, Juckreiz, Hautausschlag, Hautverfärbung, Hautpigmentierung, Schwellung, Urtikaria und Bläschen.

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

| Altersgruppe (Jahre) | Zusätzliche Fälle bei 1.000 HRT-Nichtanwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren* | Relatives Risiko [#] | Zusätzliche Fälle bei 1.000 HRT-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren (95%-KI) |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Estrogen-Monotherapie | | | |
| 50–65 | 9–12 | 1,2 | 1–2 (0–3) |
| Estrogen-Gestagen-Kombinationstherapie | | | |
| 50–65 | 9–12 | 1,7 | 6 (5–7) |

[#] Relatives Risiko insgesamt. Das relative Risiko ist nicht konstant, sondern steigt mit zunehmender Anwendungsdauer.
Hinweis: Da die Ausgangs-Inzidenzen für Brustkrebs in den EU-Ländern unterschiedlich sind, variiert auch entsprechend die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle.

* bezogen auf die Ausgangs-Inzidenzrate in den Industrieländern

Tabelle 3 WHI-Studien in 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 | 14 | 1,2 (1,0–1,5) | +4 (0–9) |

[#] Bei Beschränkung der Auswertung auf Frauen, die vor der Studie keine HRT angewendet hatten, erschien das Risiko während der ersten 5 Behandlungsjahre nicht erhöht: Nach 5 Jahren war das Risiko höher als bei unbehandelten Frauen.

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

Brustkrebs

- Bei Frauen, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie über mehr als 5 Jahre durchgeführt hatten, war das Risiko für eine Brustkrebsdiagnose bis zu 2-fach erhöht.
- Bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie ist das erhöhte Risiko deutlich geringer als bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten.
- Die Höhe des Risikos ist abhängig von der Anwendungsdauer (siehe Abschnitt 4.4).
- Die Ergebnisse der größten randomisierten, placebokontrollierten Studie (WHI-Studie) und der größten epidemiologischen Studie (MWS) sind in Tabelle 2 und 3 dargestellt.

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 Endometrium-

karzinoms in epidemiologischen Studien bei 5 bis 55 zusätzlich diagnostizierten Fällen pro 1.000 Frauen im Alter zwischen 50 und 65 Jahren.

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

Ovarialkarzinom

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%-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.

Tabelle 4 WHI-Studien – zusätzliches Risiko für VTE nach 5-jähriger HRT

| Altersgruppe (Jahre) | Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren | Relatives Risiko (95%-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 5 Kombinierte WHI-Studien – zusätzliches Risiko für ischämischen Schlaganfall* nach 5-jähriger HRT

| Altersgruppe (Jahre) | Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placeboarm 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.

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. 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 4 dargestellt.

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

Siehe Tabelle 5

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

- Erkrankung der Gallenblase;
- Haut- und Unterhauterkrankungen: Chloasma, Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura;
- wahrscheinliche Demenz bei Frauen im Alter von über 65 Jahren (siehe Abschnitt 4.4).

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 akute Überdosierung ist aufgrund der Applikationsweise unwahrscheinlich. Die häufigsten Symptome einer Überdosierung bei der klinischen Anwendung sind Brustspannen und/oder Vaginalblutung. Wenn derartige Symptome auftreten, sollte eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden. Durch Entfernen des Pflasters können die Überdosierungseffekte rasch behoben werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Estrogene
ATC-Code: G03CA03

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

Linderung der durch den Estrogenmangel verursachten Symptome

Eine Linderung der Wechseljahresbeschwerden wurde in den ersten Wochen der Behandlung erreicht.

Osteoporoseprävention (nur für Estradot 50, - 75 und - 100)

- Estrogene beugen dem Verlust an Knochenmasse nach der Menopause oder nach der Ovariectomie vor.
- 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

Resorption

Durch die transdermale Anwendung von Estradiol werden mit niedrigeren Gesamtdosen als bei der oralen Anwendung therapeutische Plasmakonzentrationen erreicht, wobei bei der transdermalen Anwendung auch die Plasmaspiegel von Estron und Estron-Konjugaten niedriger liegen.

In Studien an postmenopausalen Frauen unter Anwendung der Estradot 25, - 37,5, - 50 und - 100 µg/24 Stunden Pflaster waren die durchschnittlichen höchsten Estradiol-Serumspiegel (C_{max}) ca. 25 pg/ml, 35 pg/ml, 50–55 pg/ml bzw. 95–105 pg/ml. Für Estradiol konnte nach transdermaler Anwendung eine lineare Pharmakokinetik nachgewiesen werden.

Im Gleichgewichtszustand (Steady State) nach wiederholter Anwendung des Estradot 50 µg/24 Stunden Pflasters waren die C_{max}- und C_{min}-Werte für Estradiol 57 und 28 pg/ml bzw. für Estron 42 und 31 pg/ml.

Verteilung

Estradiol wird zu mehr als 50 % an Plasmaproteine wie das geschlechtshormonbindende Globulin und Albumin gebunden. Nur 2 % sind frei und biologisch aktiv.

Biotransformation/Metabolismus

Transdermal appliziertes Estradiol wird über den gleichen Weg metabolisiert wie das endogene Hormon. Estradiol wird hauptsächlich in der Leber zu Estron metabolisiert, und dann zu Estriol, Epi-Estriol und Catechol-Estrogenen, die dann zu Sulfaten und Glukuroniden konjugiert werden. Die Cytochrom-P-450-Isoformen CYP1A2 und CYP3A4 katalysieren die Hydroxylierung von Estradiol bildendem Estriol. Estriol wird im Menschen durch UGT1A1 und UGT2B7 glukuronidiert. Die Estradiol-Metaboliten werden auch über den enterohepatischen Kreislauf verstoffwechselt.

Elimination

Die Sulfate und Glukuronid-Ester werden zusammen mit einem kleinen Anteil von Estradiol und verschiedenen anderen Metaboliten im Urin ausgeschieden. Nur eine kleine Menge wird mit den Fäzes ausgeschieden. Da Estradiol eine kurze Halbwertszeit hat (etwa 1 Stunde), gehen innerhalb von 24 Stunden nach Entfernung des Pflasters die Serumkonzentrationen von Estradiol und Estron wieder auf die Ausgangswerte zurück.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das Toxizitätsprofil von Estradiol ist gut bekannt. Die kontinuierliche Anwendung von natürlichen und synthetischen Estrogenen über einen langen Zeitraum erhöht bei bestimmten Tierarten die Häufigkeit von Tumoren in Brust, Uterus, Zervix, Vagina, Hoden und Leber sowie die Häufigkeit von Tumoren des Lymphsystems und der Hypophyse.

6. Pharmazeutische Angaben**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**Klebstoffmatrix:

- Acrylklebstoff
- Silikonklebstoff
- Oleylalkohol
- Dipropylenglykol
- Povidon (E 1201)

Trägerfolie:

- Ethylen/Vinylacetat-Copolymer
- Polyethylen
- Vinyliden/Vinylchlorid-Copolymer
- koextrudierter Ethylen/Vinylacetat-Copolymer-Film
- Siliciumdioxid/Titandioxid

Schutzfolie:

- Fluoropolymerbeschichteter Polyesterfilm

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren. Im Originalbeutel und -karton aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jedes Estradot-Pflaster ist einzeln in einem Beutel aus Aluminiumlaminat verpackt.

Packungsgrößen

- 8 transdermale Pflaster
- 24 transdermale Pflaster
- 26 transdermale Pflaster

Möglicherweise werden nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Verwendete Pflaster sollten in der Mitte mit der Klebeschicht nach innen zusammengefaltet und sicher sowie außerhalb der Reichweite von Kindern entsorgt werden. Verwendete und nicht verwendete Pflaster sollten entsprechend den nationalen Anforderungen beseitigt oder zurück in eine Apotheke gebracht werden, vorzugsweise in der Originalverpackung.

7. Inhaber der Zulassung

Novartis Pharma GmbH
90327 Nürnberg

Hausadresse:

Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0
Telefax: (09 11) 273-12 653
Internet/E-Mail: www.novartis.de

Medizinischer Infoservice:

Telefon: (09 11) 273-12 100
(Mo – Fr 8:00 Uhr bis 18:00 Uhr)
Telefax: (09 11) 273-12 160
E-Mail: infoservice.novartis@novartis.com
Internet: www.infoservice.novartis.de

Mitvertrieb:

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
Internet/E-Mail: service@hexal.com

8. Zulassungsnummern

Estradot 25 Mikrogramm/24 Stunden
transdermales Pflaster:
51816.04.00
Estradot 37,5 Mikrogramm/24 Stunden
transdermales Pflaster:
51816.00.00
Estradot 50 Mikrogramm/24 Stunden
transdermales Pflaster:
51816.01.00
Estradot 75 Mikrogramm/24 Stunden
transdermales Pflaster:
51816.02.00
Estradot 100 Mikrogramm/24 Stunden
transdermales Pflaster:
51816.03.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Estradot 25 Mikrogramm/24 Stunden
transdermales Pflaster:
25.06.2004/09.03.2007
Estradot 37,5 Mikrogramm/24 Stunden
transdermales Pflaster:
26.03.2002/09.03.2007
Estradot 50 Mikrogramm/24 Stunden
transdermales Pflaster:
26.03.2002/09.03.2007
Estradot 75 Mikrogramm/24 Stunden
transdermales Pflaster:
26.03.2002/09.03.2007
Estradot 100 Mikrogramm/24 Stunden
transdermales Pflaster:
26.03.2002/09.03.2007

10. Stand der Information

August 2016

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig



Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt