

**1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL**

DERMESTRIL-Septem 25 Mikrogramm/24 Stunden, transdermales Pflaster  
DERMESTRIL-Septem 50 Mikrogramm/24 Stunden, transdermales Pflaster  
DERMESTRIL-Septem 75 Mikrogramm/24 Stunden, transdermales Pflaster

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Ein transdermales Pflaster DERMESTRIL-Septem 25 Mikrogramm/24 Stunden enthält: 2,58 mg Estradiolhemihydrat entsprechend 2,5 mg Estradiol/11,25 cm<sup>2</sup> mit einer Freisetzungsrate von 25 µg Estradiol je 24 Stunden.

Ein transdermales Pflaster DERMESTRIL-Septem 50 Mikrogramm/24 Stunden enthält: 5,16 mg Estradiolhemihydrat entsprechend 5,0 mg Estradiol/22,50 cm<sup>2</sup> mit einer Freisetzungsrate von 50 µg Estradiol je 24 Stunden.

Ein transdermales Pflaster DERMESTRIL-Septem 75 Mikrogramm/24 Stunden enthält: 7,74 mg Estradiolhemihydrat entsprechend 7,5 mg Estradiol/33,75 cm<sup>2</sup> mit einer Freisetzungsrate von 75 µg Estradiol je 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**

Hormonsubstitutionstherapie (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 Anwendung**Dosierung

DERMESTRIL-Septem ist ein Pflaster, das nur Estrogen enthält und welches einmal die Woche auf die Haut geklebt wird, um eine kontinuierliche Versorgung des Körpers mit Estradiol sicherzustellen. Daher ist ein benutztes Pflaster nach 7 Tagen zu entfernen und durch ein neues zu ersetzen. DERMESTRIL-Septem steht in drei Dosisstärken zur Verfügung: DERMESTRIL-Septem 25, 50, 75.

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

Die Behandlung wird im Allgemeinen mit DERMESTRIL-Septem 25 eingeleitet.

Falls die Estrogenmangel-Symptomatik nach ein- bis zweimonatiger Behandlung mit DERMESTRIL-Septem 25 – einmal wöchentlich aufgebracht – nicht abgeklungen ist, kann eine höhere Dosierung verabreicht werden.

Treten unerwünschte Effekte oder Überdosierungssymptome auf (z. B. Spannungsgedühl in den Brüsten und/oder Vaginalblutungen), sollte die Dosierung reduziert werden.

Bei Frauen mit intaktem Uterus muss zusätzlich über einen Zeitraum von mindestens 12 bis 14 Tagen pro Monat bzw. 28-tägigem Zyklus ein Gestagen verabreicht werden, um der Entwicklung einer estrogenstimulierten Hyperplasie des Endometriums entgegenzuwirken (siehe dazu auch Kapitel 4.4: Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

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

Bei Frauen, die gegenwärtig nicht mit Estrogen behandelt werden, kann die Behandlung mit DERMESTRIL-Septem zu jedem gewünschten Zeitpunkt eingeleitet werden. Frauen, die momentan eine zyklische oder sequenzielle Estrogen/Gestagen-Therapie anwenden, sollten den laufenden Behandlungszyklus zu Ende führen, bevor die Behandlung mit DERMESTRIL-Septem begonnen wird. Der geeignete Zeitpunkt für den Beginn der Behandlung mit DERMESTRIL-Septem wäre dann der erste Tag einer Abbruchblutung.

Die Behandlung von Frauen, die bereits kombiniert-kontinuierlich Estrogen/Gestagen erhalten, kann direkt auf DERMESTRIL-Septem umgestellt werden.

Art der Anwendung

DERMESTRIL-Septem wird an der Hüfte, an einem oberen Gesäßquadranten, der Lendenregion oder am Abdomen auf die Haut aufgebracht; durch festen Druck auf seine gesamte Oberfläche sowie entlang der Ränder ist eine gute Haftung sicherzustellen.

Die Resorptionsfähigkeit der Haut stellt den die Freisetzungsrate von Estradiol aus DERMESTRIL-Septem 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.

Die Haut an der Applikationsstelle sollte sauber, trocken, nicht fettig sowie frei von Rötung oder Reizungserscheinungen sein. Die Applikation in Körperbereichen, an denen die Haut Falten bildet oder bei Bewegung Reibung ausgesetzt ist, muss vermieden werden.

DERMESTRIL-Septem **darf nicht auf oder nahe bei den Brüsten appliziert werden.**

Die Pflaster sollten nicht zweimal hintereinander auf derselben Hautstelle aufgeklebt werden.

Bei korrekter Applikation haftet das Pflaster problemlos über den erforderlichen einwöchigen Zeitraum auf der Haut. Falls sich das Pflaster ablöst, sollte es für den Rest des einwöchigen Verabreichungszeitraums durch ein neues ersetzt werden. Anschließend wird das Pflaster wiederum zum gewohnten Zeitpunkt gewechselt, um zum routinemäßigen Anwendungsschema zurückzukehren. In vergleichbarer Weise sollte ein Pflaster, das nicht am dafür vorgesehenen Tag gewechselt wurde, so bald wie möglich ersetzt und anschließend am nächsten planmäßig dafür vorgesehenen Tag erneut gewechselt wer-

den. Das Auslassen der Applikation eines neuen Pflasters zum gewohnten Zeitpunkt kann die Wahrscheinlichkeit von Durchbruch- bzw. Schmierblutungen erhöhen. 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.

**4.3 Gegenanzeigen**

- Bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht
- Estrogenabhängiger maligner Tumor bzw. ein entsprechender Verdacht (z. B. Endometriumkarzinom)
- Diagnostisch nicht abgeklärte Blutung im Genitalbereich
- Unbehandelte Endometriumhyperplasie
- Frühere oder bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (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 (z. B. Angina pectoris, Myokardinfarkt)
- Akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die relevanten Leberenzym-Werte nicht normalisiert haben
- Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- Porphyrie

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Eine HRT sollte nur zur Behandlung solcher postmenopausaler Beschwerden begonnen werden, welche die Lebensqualität beeinträchtigen. Nutzen und Risiken sollten in jedem Einzelfall mindestens jährlich sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Eine HRT sollte nur so lange fortgeführt werden, wie der Nutzen die Risiken überwiegt.

Es liegen nur begrenzte Daten zur Bewertung der Risiken einer HRT bei 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 Hormonsubstitutionstherapie ist eine vollständige Eigen- und Familienanamnese der Patientin zu erheben. Die körperliche Untersuchung (einschließlich Unterleib und Brust) sollte sich an diesen Anamnesen sowie den Kontraindikationen und Warnhinweisen orientieren. Während der Behandlung werden regelmäßige Kontrolluntersuchungen empfohlen, die sich in Häufigkeit und Art nach der individuellen Risikosituation der Frau richten. Die Frauen sollten darüber aufgeklärt werden, welche Veränderungen der Brüste sie dem

Arzt mitteilen müssen (siehe „Brustkrebs“ weiter unten). Die Untersuchungen, einschließlich 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-Septem 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 erythematodes (SLE);
- Endometriumhyperplasie in der Vorgeschichte (siehe unten);
- Epilepsie;
- Asthma;
- Otosklerose.

#### Gründe für einen sofortigen Therapieabbruch:

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

- Ikterus oder Verschlechterung der Leberfunktion;
- Signifikante Erhöhung des Blutdrucks;
- Einsetzen migräneartiger Kopfschmerzen;
- Schwangerschaft.

#### Endometriumhyperplasie und -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. 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 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 residueller Endometrioseherde führen. Daher sollte in Betracht gezogen werden, in den Fällen ein Gestagen zusätzlich zur Estrogensubstitutionstherapie zu geben, in denen auf Grund einer Endometriose eine Hysterektomie vorgenommen wurde und bei denen eine residuale Endometriose vorliegt.

#### Brustkrebs

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, Placebo-kontrollierten 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 Studien einschließlich der WHI-Studie deuten darauf hin, dass die Anwendung von kombinierten Hormonsubstitutionstherapien mit einem vergleichbaren oder geringfügig geringeren Risiko verbunden sein könnte (siehe Abschnitt 4.8).

#### Venöse Thromboembolie

- Eine HRT ist mit einem 1,3–3-fach erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) verbunden, v.a. für tiefe Venenthrombosen oder Lungenembolien. Im ersten Jahr einer Hormonsubstitutionstherapie ist das Auftreten einer VTE wahrscheinlicher als später (siehe Abschnitt 4.8).
- Patientinnen mit VTE in der Vorgeschichte oder 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/m<sup>2</sup>), Schwangerschaft/Wochenbett, systemischer Lupus erythematodes (SLE) und Krebs. Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen bei VTE.
- Wie bei allen postoperativen Patienten müssen 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 ggf. erst dann wieder aufgenommen werden, wenn die Frau wieder vollständig mobilisiert ist.
- Bei Frauen ohne VTE in der Vorgeschichte, aber mit Verwandten ersten Grades, die bereits in jungen Jahren an VTE erkrankten, kann ein Thrombophilie-Screening in Erwägung gezogen werden. Vorher sollte die Patientin eingehend über die begrenzte Aussagekraft dieses Verfahrens beraten werden (Es wird nur ein Teil der Defekte identifiziert, die zu einer Thrombophilie führen). Wird ein thrombotischer Defekt festgestellt und sind außerdem Thrombosen bei Verwandten bekannt oder ist der festgestellte Defekt schwerwiegend (z.B. Antithrombin-, Protein-S- und/oder Protein-C-Mangel oder eine Kombination von Defekten), 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 HRT 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 Hormonsubstitutionstherapie engmaschig überwacht werden, weil im Zusammenhang mit einer Estrogentherapie unter derartigen Umständen von seltenen Fällen eines starken Triglyceridanstiegs im Plasma mit der Folge einer Pankreatitis berichtet wurde.
- Estrogene erhöhen die Konzentration des thyroxinbindenden Globulin (TBG), wodurch es zu einem Anstieg des gesamten zirkulierenden Schilddrüsenhormons kommt, was anhand des proteingebundenen Jods (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 geschlechtshor-

monbindende 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<sub>1</sub>-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 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 Antiinfektiva (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz).

Ritonavir und Nelfinavir haben, wenn sie zeitgleich mit Steroidhormonen angewandt 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 Anwendung 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-Septem ist in der Schwangerschaft nicht indiziert. Wenn es während der Behandlung mit DERMESTRIL-Septem zur Schwangerschaft kommt, sollte die Behandlung sofort abgesetzt werden.

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

##### **• Stillzeit**

DERMESTRIL-Septem ist in der Stillzeit nicht indiziert.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine Studien bezüglich des Einflusses auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Über 700 Patienten wurden in klinischen Studien mit dem Produkt behandelt.

Bei etwa 10 bis 17 % der mit DERMESTRIL-Septem behandelten Patientinnen kam es während der klinischen Studie zu unerwünschten systemischen Reaktionen. Alle diese Reaktionen waren leicht und vorübergehend. Über Schmerzempfindlichkeit der Brust wird bei 20 bis 35 % der Patientinnen berichtet. 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 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung erwähnt.

Die Tabelle auf Seite 4 oben zeigt die Nebenwirkungen, sortiert nach MedDRA Organsystemklasse (MedDRA SOCs), die von Anwendern einer Hormonsubstitutionstherapie berichtet wurden.

##### **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 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 nachfolgend dargestellt (siehe Tabelle 1 und 2 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)).

Organsystemklasse	Häufige Nebenwirkungen (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentliche Nebenwirkungen (≥ 1/1.000, < 1/100)	Seltene Nebenwirkungen (< 1/1.000)	Häufigkeit nicht bekannt*
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	Wahrscheinliche Demenz bei Frauen im Alter von über 65 Jahren (siehe Abschnitt 4.4), Chorea, Exazerbation einer Epilepsie
Augenerkrankungen		Sehstörungen	Kontaktlinsenunverträglichkeit	
Herzkrankungen		Palpitationen		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominalschmerz, Übelkeit	Dyspepsie	Blähungen, Erbrechen	Pankreatitis (bei Frauen mit vorbestehender Hypertriglyceridämie), Gastrooesophageale Refluxerkrankung
Leber- und Gallenblasenerkrankungen		Gallenblasenerkrankung		Leberfunktion anomal, manchmal mit Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag, Pruritus	Erythema nodosum, Urtikaria	Hirsutismus, Akne	Angioödem, Erythema multiforme, Purpura vaskulär, Chloasma, Reaktionen an der Verabreichungsstelle (Erythem mit oder ohne Pruritus)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Muskelkrämpfe	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Metrorrhagie, Uterusblutung/vaginale Blutung einschließlich vaginale Schmierblutung	Brustschmerz, Brustschmerzempfindlich	Dysmenorrhö, vaginaler Ausfluss, prämenstruelles Syndrom, Brustvergrößerung	Fibrozystische Erkrankung der Brustdrüse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ödem	Ermüdung	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				Brustkrebs <sup>a</sup> , Estrogen-abhängige gutartige und bösartige Neubildungen, z. B. Endometriumkarzinom <sup>b</sup> , Ovarialkarzinom <sup>c</sup> , Vergrößerte Leiomyome
Gefäßerkrankungen				Schlaganfall, Arterielle Thromboembolie, z. B. Angina <sup>e</sup> und Myokardinfarkt <sup>e</sup> . Siehe Abschnitte 4.3 und 4.4., Venöse Thromboembolie <sup>d</sup> , z. B. tiefe Beinvenen- oder Beckenvenenthrombose und Lungenembolie. Siehe Abschnitte 4.3 und 4.4
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Harninkontinenz

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

\* Nebenwirkungen aus Post-Marketing-Studien, die nicht in klinischen Studien beobachtet wurden.

### 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 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

**Tabelle 1: 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 <sup>2</sup>	Relatives Risiko (95 % KI) <sup>#</sup>	Zusätzliche Fälle bei 1.000 HRT-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren (95 % KI)
<b>Estrogen-Monotherapie</b>			
50–65	9–12	1,2	1–2 (0–3)
<b>Estrogen-Gestagen-Kombinationstherapie</b>			
50–65	9–12	1,7	6 (5–7)

<sup>#</sup> 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, wird sich die Anzahl zusätzlicher Fälle von Brustkrebs auch proportional verändern.

<sup>2</sup> Bezogen auf die Ausgangs-Inzidenzrate in den Industrieländern

**Tabelle 2: 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)
<b>Estrogen-Monotherapie (CEE)</b>			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	–4 (–6–0) <sup>3</sup>
<b>Estrogen + Gestagen (CEE + MPA)<sup>#</sup></b>			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+ 4 (0–9)

<sup>#</sup> 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.

<sup>3</sup> WHI-Studie bei Frauen ohne Uterus, die kein erhöhtes Brustkrebsrisiko zeigte

**Tabelle 3: WHI-Studien – zusätzliches Risiko für VTE nach 5-jähriger HRT**

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

<sup>4</sup> Studie bei Frauen ohne Uterus

**Tabelle 4: Kombinierte WHI-Studien – zusätzliches Risiko für ischämischen Schlaganfall<sup>5</sup> nach 5-jähriger HRT**

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

<sup>5</sup> Es wurde nicht zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall unterschieden

2 Fälle von Ovarialkarzinom pro 2.000 Frauen diagnostiziert.

**d) Risiko einer venösen Thromboembolie**

• 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 im folgenden Abschnitt dargestellt (siehe Tabelle 3).

**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 Anwendungs-

dauer. 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 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 über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://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. Das/ die Pflaster sollten entfernt werden. Die vorgenannten Informationen gelten auch für Überdosierungen bei Kindern.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN****5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

ATC-Code: G03CA03

Urogenitalsystem und Sexualhormone

Der Wirkstoff, synthetisches 17 $\beta$ -Estradiol, ist chemisch und biologisch mit dem endogenen humanen Estradiol identisch, substituiert den Verlust der Estrogenproduktion bei menopausalen Frauen und mindert die damit verbundenen Beschwerden.

**Informationen zur klinischen Prüfung**

- Linderung der durch den Estrogenmangel verursachten Symptome und Beeinflussung der Blutungen
- Eine Linderung der Wechseljahresbeschwerden wurde innerhalb der ersten wenigen Wochen der Behandlung erreicht.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die durchschnittliche Halbwertszeit von Estradiol im Plasma beträgt etwa eine Stunde. Die Plasma-Clearance liegt bei 650 bis 900 Liter/Tag/m<sup>2</sup>. Estradiol wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert; die wichtigsten Metaboliten sind Estriol, Estron und deren Konjugate (Glucuronide, Sulfate), die wesentlich weniger wirksam sind als Estradiol. Die Metaboliten von Estradiol werden vorwiegend über die Nieren in Form von Glucuroniden und Sulfaten ausgeschieden und aufgrund eines enterohepatischen Kreislaufs auch in der Faeces gefunden.

Nach Applikation von DERMESTRIL-Septem auf der Haut wird Estradiol aus der arzneistoffhaltigen adhäsiven Matrix durch die Haut freigesetzt und erreicht unter Umgehung des First-Pass-Metabolismus in der Leber direkt den systemischen Kreislauf. Infolgedessen kehrt das Estradiol/Estron-

Verhältnis im Plasma, das nach der Menopause und im Verlauf einer oralen Estrogensubstitutionstherapie auf Werte unter 1 fällt, bei transdermaler Estradiol-Verabreichung zum prämenopausalen Niveau (etwa 1) zurück.

Die nominelle tägliche Freisetzungsrate von DERMESTRIL-Septem 25/50/75 *in vivo* beträgt 25/50/75 µg Estradiol; die Pflaster sind über einen Zeitraum von einer Woche aktiv. Diese Freisetzungsraten führen zu physiologischen Estradiol-Konzentrationen im Serum, d.h. in einen Bereich, der prämenopausal während der frühen Follikelphase gemessen wird. Diese Konzentrationen bleiben während des gesamten Zeitraums der Pflasterapplikation bestehen.

Physiologische Estradiol-Konzentrationen werden bei postmenopausalen Frauen 6 Stunden nach Applikation von DERMESTRIL-Septem 25/50/75 erreicht; nach 12 Stunden sind Konzentrationen von im Durchschnitt über 147 pmol/l, 257 pmol/l und 367 pmol/l festzustellen.

Nach wiederholter Applikation von DERMESTRIL-Septem 25/50/75 Pflastern in wöchentlichem Abstand wurden mittlere maximale Estradiol-Konzentrationen im Serum von 169 pmol/l, 286 pmol/l und 404 pmol/l im Gleichgewichtszustand (Steady-State) erreicht. Die Estradiol-Konzentrationen im Serum blieben während des gesamten 7-tägigen Applikationszeitraums innerhalb des bei prämenopausalen Frauen anzutreffenden physiologischen Bereichs und fielen innerhalb von 12 bis 24 Stunden nach Entfernung des Pflasters auf die Ausgangswerte zurück.

Die Estradiol-Konzentration unter Steady-State-Bedingungen betrug durchschnittlich 95 pmol/l, 180 pmol/l und 242 pmol/l. Die  $C_{min}$  von Estradiol lag im Gleichgewichtszustand bei 48 pmol/l, 106 pmol/l und 125 pmol/l.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierstudien mit Estradiol zeigten die erwarteten estrogenen Effekte. Es liegen keine weiteren relevanten präklinischen Daten vor, welche die in dieser Fachinformation enthaltene Information noch ergänzen würden.

Studien zur lokalen Verträglichkeit an Kaninchen haben die gute Hautverträglichkeit des transdermalen Pflasters nach einmaliger und wiederholter Applikation belegt. Das Pflaster zeigte bei Meerschweinchen keinerlei Sensibilisierungspotenzial.

## 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  
Rückfolie: Poly(ethylenterephthalat)

### 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-Septem sollte in einem intakten Beutel aufbewahrt werden.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

DERMESTRIL-Septem 25/50/75 ist in einer Pappschachtel verpackt, die 4 oder 12 mit einem 4-lagigen Schutzbeutel versehene transdermale Pflaster enthält. Die vier Lagen umfassen: Surlyn, Hitze-versiegelbares Material (innere Lage), Aluminiumfolie, Polyethylen und Papier (äußere Lage).

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 zwischen Daumen und Zeigefinger an der Ecke der Abreißmarkierung halten. Schutzfolie mit der anderen Hand abziehen und entsorgen. Klebeseite des Pflasters nicht berühren. Pflaster auf die Haut aufbringen, wobei der noch von der Schutzfolie bedeckte Teil zwischen Daumen und Zeigefinger gehalten wird. 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 Gebrauch sollte das Pflaster mit der Klebeseite nach innen zusammengefaltet und entsorgt werden.

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

## 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. ZULASSUNGSNUMMER(N)

46060.00.00  
46060.01.00  
46060.02.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
21. September 1999  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
2. Dezember 2003

## 10. STAND DER INFORMATION

April 2019

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt