

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Estalis 50/250 - transdermales Pflaster

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jedes Estalis 50 /250 - transdermale Pflaster mit 16 cm<sup>2</sup> Abgabefläche enthält Estradiol-Hemihydrat, entsprechend 0,51 mg Estradiol und 4,80 mg Norethisteronacetat.  
Wirkstofffreisetzung: 50 Mikrogramm Estradiol und 250 Mikrogramm Norethisteronacetat / 24 Stunden

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Transdermales Pflaster.

Durchsichtige, runde Pflaster mit einer Schutzfolie auf einer Seite und einer Trägerfolie auf der anderen Seite einzeln in hitzeversiegelten Beuteln verpackt.

### 4. Klinische Angaben

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Estalis 50/250 ist für folgende Indikationen vorgesehen:

- Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei Estrogen-Mangelsymptomen nach der Menopause;
- Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen.

Die Behandlung soll bei Frauen frühestens 1 Jahr nach der Menopause erfolgen.

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

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Estalis 50/250 ist eine kontinuierlich kombinierte Hormonsubstitutionstherapie zur transdermalen Anwendung.

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 Abschnitt 4.4).

##### Therapiebeginn

Bei postmenopausalen Frauen, die gegenwärtig keine Estrogen-/Gestagen-Behandlung erhalten, kann die Therapie mit Estalis 50/250 zu jedem beliebigen Zeitpunkt begonnen werden.

Frauen, die bereits eine kontinuierliche kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie erhalten, können direkt auf Estalis 50/250 umgestellt werden.

Frauen, die gegenwärtig eine zyklische oder sequenzielle Estrogen-Gestagen-Therapie erhalten, sollten den aktuellen Behandlungszyklus beenden, bevor mit der Estalis-50/250-Behandlung begonnen wird. Der erste Tag der Entzugsblutung oder 7 Tage nach Beendigung des

vorangegangenen Behandlungszyklus wäre ein geeigneter Zeitpunkt für den Beginn eines Behandlungszyklus mit Estalis 50/250.

#### Estalis 50/250 Dosierungsschema

Estalis 50/250 wird kontinuierlich angewendet (ununterbrochene Applikation zweimal pro Woche). Ein transdermales Pflaster wird alle 3 bis 4 Tage auf die Haut des Abdomens geklebt. Estalis 50/250 ist weniger geeignet für Frauen, die kurz vor der Menopause stehen, da in diesem Fall das Risiko von Abbruchsblutungen erhöht ist.

Die Patientinnen sollten darauf hingewiesen werden, dass während der ersten Behandlungsmonate unregelmäßige Blutungen auftreten können, bevor gewöhnlich eine Amenorrhoe eintritt.

#### Art der Anwendung

Die Applikation des Estalis-Pflasters muss mit Sorgfalt erfolgen. Es darf niemals auf die Brust oder in deren Nähe appliziert werden. Das Pflaster soll auf einen sauberen, trockenen Bereich des Abdomens appliziert werden, der keine Schnitte, Abschürfungen oder Reizung aufweist. Der Hautbereich sollte nicht ölig sein (d.h. das Pflaster sollte nicht zusammen mit Feuchtigkeitscremes, Lotionen oder Körperölen angewendet werden). Der Bereich der Gürtellinie sollte ausgespart bleiben, da enge Kleidung das Pflaster abreiben kann.

Die Applikationsstelle sollte gewechselt werden, und zwischen zwei Applikationen an einer bestimmten Stelle sollte ein pflasterfreier Zeitraum von mindestens einer Woche liegen.

Nach dem Öffnen des Beutels muss die eine Hälfte der Schutzfolie entfernt werden, ohne dabei die Klebeschicht mit den Fingern zu berühren. Das transdermale Pflaster muss unverzüglich auf die Haut geklebt werden. Die andere Hälfte des Schutzfilms muss entfernt werden, und das transdermale Pflaster muss mit der Handfläche über mindestens 10 Sekunden fest auf die Haut gepresst werden, wobei die Ränder sorgfältig angedrückt und geglättet werden müssen.

Die Patientinnen sollten darauf hingewiesen werden, Acht zu geben, dass das transdermale Pflaster nicht beim Baden oder bei anderen Aktivitäten abfällt. Sie sollten außerdem darüber informiert werden, dass bei eventuellem Abfallen eines Pflasters (nach anstrengender körperlicher Belastung, bei ausgeprägtem Schwitzen oder bei Reibung durch enge Kleidung) das gleiche Pflaster auf einen anderen Hautbereich erneut aufgeklebt werden kann. Anschließend sollte die Patientin zu ihrem üblichen Behandlungsschema zurückkehren und das Pflaster an den gleichen Tagen wechseln wie zuvor.

Die Patientinnen sollten darüber informiert werden, dass das Pflaster nach dem Aufkleben nicht für längere Zeit Sonnenlicht ausgesetzt werden sollte.

Sollte eine Patientin die Applikation eines Pflasters vergessen, sollte sie so bald wie möglich ein neues Pflaster applizieren. Der nächste Pflasterwechsel sollte gemäß dem ursprünglichen Behandlungsschema durchgeführt werden. Eine Behandlungsunterbrechung könnte die Wahrscheinlichkeit des Wiederauftretens von Symptomen vergrößern und Abbruch- oder Schmierblutungen hervorrufen.

Sollten nach dem Entfernen des Pflasters Klebereste auf der Haut verbleiben, sollte dieser Bereich vorsichtig mit einer Creme oder Lotion auf Öl-Basis abgerieben werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Estalis 50/250 darf nicht angewendet werden bei:

- bekanntem bestehenden oder früherem Brustkrebs bzw. einem entsprechenden Verdacht;

- bekannten Estrogen-abhängigen malignen Tumoren bzw. einem entsprechenden Verdacht (z. B. Endometriumkarzinom);
- diagnostisch nicht abgeklärter Blutung im Genitalbereich;
- unbehandelter Endometriumhyperplasie;
- früheren idiopathischen oder bestehenden venösen thromboembolischen Erkrankungen (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie);
- bekannten thrombophilen Erkrankungen (z.B. Antithrombin-, Protein-C- oder Protein-S-Mangel, siehe Abschnitt 4.4)
- bestehenden oder erst kurze Zeit zurückliegenden arteriellen thromboembolischen Erkrankungen (z. B. Angina pectoris, Myokardinfarkt);
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- einer akuten Lebererkrankung oder bei zurückliegenden Lebererkrankungen, so lange sich die relevanten Leberenzym-Werte nicht normalisiert haben;
- Porphyrie.

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

Eine Hormonsubstitutionstherapie (HRT) sollte nur zur Behandlung solcher postmenopausaler Symptome 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 beschränkte Hinweise hinsichtlich der Risiken in Verbindung mit einer Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei der Behandlung von verfrühter Menopause vor. Aufgrund des geringen absoluten Risikos bei jüngeren Frauen ist jedoch das Gleichgewicht von Nutzen und Risiken bei diesen Frauen günstiger als bei älteren Frauen.

#### 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 an den Abschnitten 4.3 und 4.4 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 oder ihrer Krankenschwester mitteilen müssen (siehe „Brustkrebs“ weiter unten). Die Untersuchungen, einschließlich Mammographie, sind entsprechend der gegenwärtig üblichen Vorsorgepraxis und den klinischen Notwendigkeiten der einzelnen Frau durchzuführen.

#### Situationen, die eine Überwachung erfordern

Die Patientin sollte engmaschig überwacht werden, wenn eine der folgenden Situationen bzw. Erkrankungen vorliegt oder früher vorlag bzw. sich während einer Schwangerschaft oder einer zurückliegenden Hormonbehandlung verschlechtert hat. Es sollte in Betracht gezogen werden, dass eine der nachfolgend genannten Situationen oder Erkrankungen im Laufe der aktuellen Behandlung mit Estalis 50/250 wieder auftreten bzw. sich verschlechtern kann, insbesondere:

- Leiomyom (Uterusmyom) oder Endometriose;
- Thromboembolien in der Anamnese oder entsprechende Risikofaktoren (siehe unten);
- Risikofaktoren für Estrogen-abhängige Tumore, z. B. Auftreten von Mammakarzinom bei Verwandten ersten Grades;
- Hypertonie;
- Lebererkrankungen (z. B. Leberadenom);
- Diabetes mellitus mit oder ohne Beteiligung der Gefäße;
- Cholelithiasis;
- Migräne oder schwere Kopfschmerzen;
- Systemischer Lupus erythematodes

- Endometriumhyperplasie in der Anamnese (siehe unten);
- Epilepsie;
- Asthma;
- Otosklerose.

#### Gründe für einen sofortigen Therapieabbruch

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

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

#### Endometriumhyperplasie und Endometriumkarzinom

Bei Frauen mit intaktem Uterus ist das Risiko für Endometriumhyperplasie und -karzinom bei längerfristiger Estrogen-Monotherapie erhöht. Die berichtete Häufigkeit von Endometriumkarzinomen bei Frauen mit einer Estrogen-Monotherapie ist je nach Behandlungsdauer und Estrogendosis um das 2- bis 12-fache höher als bei Frauen ohne Hormonersatztherapie (siehe Abschnitt 4.8). Nach Beendigung der Behandlung kann das Risiko für mindestens 10 Jahre erhöht bleiben.

Bei nicht-hysterektomierten Frauen wird dieses Risiko durch die zusätzliche Gabe eines Gestagens für mindestens 12 Tage pro Zyklus weitgehend reduziert.

Durchbruch- und Schmierblutungen können während der ersten Monate der Behandlung auftreten. Wenn Durchbruch- oder Schmierblutungen einige Zeit später im Verlauf der Therapie auftreten bzw. nach Therapieende anhalten, muss die Ursache ermittelt und möglicherweise eine Biopsie des Endometriums durchgeführt werden, um eine bösartige Entartung des Endometriums auszuschließen.

#### Brustkrebs

Anhand der vorliegenden Hinweise ist zu vermuten, dass das Risiko für Brustkrebs bei Frauen mit kombinierter Estrogen-Gestagen-Therapie und möglicherweise auch bei Frauen mit alleiniger Estrogen-HRT erhöht ist, wobei dieses Risiko von der Dauer der HRT abhängig ist.

#### Kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten klinischen Studie, der Women's Health Initiative (WHI)-Studie, und in epidemiologischen Studien wurde bei Frauen, die Estrogen-Gestagen-Kombinationen als HRT anwenden, durchwegs ein erhöhtes Brustkrebsrisiko festgestellt, wobei dieses Risiko nach etwa 3 Jahren erkennbar wird (siehe Abschnitt 4.8).

#### Alleinige Estrogentherapie

Die WHI-Studie zeigte keine Erhöhung des Brustkrebsrisikos bei hysterektomierten Frauen mit einer alleinigen Estrogen-HRT. Beobachtungsstudien beschrieben zumeist einen geringen Anstieg des Risikos für eine Diagnose von Brustkrebs, wobei dieses Risiko deutlich geringer ist als jenes bei Frauen mit Estrogen-Gestagen-Kombinationen (siehe Abschnitt 4.8).

Das zusätzliche Risiko zeigt sich innerhalb von einigen Anwendungsjahren, kehrt jedoch nach Abbruch der Behandlung innerhalb von einigen (längstens fünf) Jahren zum Ausgangswert 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.

### Venöse Thromboembolie

Eine Hormonsubstitutionstherapie (HRT) ist mit einem um das 1,3- bis 3-fach höheren Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) verbunden, d. h. für tiefe Venenthrombosen oder Lungenembolien. Im ersten Jahr einer HRT ist das Auftreten einer VTE wahrscheinlicher als später.

Zu den allgemein anerkannten VTE-Risikofaktoren zählen die Anwendung von Estrogenen, höheres Alter, größere Operationen, länger dauernde Immobilisierung, ein erhebliches Übergewicht ( $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ ), Schwangerschaft/Postpartum-Phase sowie ein systemischer Lupus erythematodes (SLE) und Krebskrankheit. 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. Eine HRT ist daher bei diesen Patientinnen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei Frauen, die bereits chronisch mit Antikoagulanzen behandelt werden, müssen Nutzen und Risiko einer HRT sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.

Wie bei allen postoperativen Patienten müssen die prophylaktischen Maßnahmen zur Verhinderung einer VTE nach einer Operation äußerst genau eingehalten werden. Wenn nach einer vorgesehenen Operation mit einer längeren Immobilisierung zu rechnen ist, wird eine zeitweilige Unterbrechung der HRT 4 bis 6 Wochen vor dem Eingriff empfohlen. Die Behandlung sollte gegebenenfalls erst dann wieder aufgenommen werden, wenn die Frau wieder vollständig mobilisiert ist.

Bei Frauen ohne VTE in der Anamnese, aber mit Verwandten ersten Grades mit einer Anamnese mit Thrombosen im jungen Alter kann ein entsprechendes Screening angeboten werden, jedoch nur nach sorgfältiger Aufklärung über die Einschränkungen desselben (nur ein Teil aller thrombophilen Defekte können in einem Screening festgestellt werden). Falls eine thrombophile Störung festgestellt wird, die der Thrombose bei Verwandten entspricht oder falls die Störung „schwerer Art“ ist (d.h. Antithrombin-, Protein-C- oder Protein-S-Mangel oder eine Kombination verschiedener Störungen), dann ist eine HRT kontraindiziert.

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

### Koronare Herzkrankheit (KHK)

Aus randomisierten, kontrollierten klinischen Studien gibt es keine Hinweise auf eine Schutzwirkung gegen Myokardinfarkt bei Frauen mit oder ohne bestehende KHK, die eine HRT mit kombiniertem Estrogen-Gestagen oder mit Estrogen alleine erhielten.

#### Estrogen-Gestagen-Kombinationstherapie

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

#### Alleinige Estrogen-Therapie

Die Daten aus randomisierten, kontrollierten Studien zeigten kein erhöhtes KHK-Risiko bei hysterektomierten Frauen mit einer reinen Estrogen-Therapie.

### Ischämischer Schlaganfall

Eine kombinierte Estrogen-Gestagen- und eine alleinige Estrogen-Therapie sind mit einem um etwa das 1,5-fache erhöhten Risiko eines ischämischen Schlaganfalls verbunden. Das relative Risiko ändert sich weder mit dem Alter noch mit der Zeit nach der Menopause. Da jedoch das Ausgangsrisiko für einen Schlaganfall stark altersabhängig ist, erhöht sich auch das Gesamtrisiko für einen Schlaganfall bei Frauen mit HRT mit zunehmendem Alter (siehe Abschnitt 4.8).

### 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).

### Hypothyreose

Bei Patientinnen, die eine Schilddrüsenhormonersatztherapie benötigen, sollte die Schilddrüsenfunktion während einer HRT regelmäßig überwacht werden, um so sicherzustellen, dass die Schilddrüsenhormonwerte in einem akzeptablen Bereich bleiben.

### Schwere anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen

Aus der Zeit nach der Markteinführung wurden Fälle von anaphylaktischen/anaphylaktoiden Reaktionen berichtet, die jederzeit im Verlaufe der Behandlung auftreten konnten und sofortige ärztliche Behandlung erforderten.

### Angioödem

Estrogene können Symptome eines Angioödems induzieren oder verstärken, vor allem bei Frauen mit hereditärem Angioödem.

### Andere Befunde

Estrogene können eine Flüssigkeitsretention bewirken; daher müssen Frauen 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 oralen Estrogen-Therapie unter derartigen Umständen von seltenen Fällen eines starken Triglyzeridanstiegs im Plasma mit der Folge einer Pankreatitis berichtet wurde.

Estrogene erhöhen die Konzentration des Thyroxin-bindenden Globulin (TBG), wodurch es zu einem Anstieg des gesamten zirkulierenden Schilddrüsenhormons kommt, was anhand des Protein-gebundenen 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 Kortikoid-bindende Globulin (CBG) und das Geschlechtshormon-bindende 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/Renin-Substrat, Alpha<sub>1</sub>-Antitrypsin, Ceruloplasmin).

Die Anwendung einer HRT verbessert die kognitive Funktion nicht. Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für eine wahrscheinliche Demenz bei Frauen, die mit einer kontinuierlich-

kombinierten Hormonsubstitutionstherapie (HRT) oder einer HRT mit Estrogen alleine nach dem 65. Lebensjahr beginnen.

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 Wirkstoffen verstärkt werden, die Arzneimittel-metabolisierende Enzyme, vor allem die Cytochrom-P-450-Enzyme, induzieren; zu diesen Wirkstoffen gehören Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) und Antiinfektiva (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin und Efavirenz).

Ritonavir, Teleprevir und Nelfinavir haben, wenn sie zeitgleich mit Steroidhormonen angewandt werden, Enzym-induzierende Eigenschaften, obwohl sie eigentlich als starke Enzymhemmer bekannt sind.

Pflanzenpräparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können den Metabolismus der Estrogene und Gestagene induzieren.

Estradiol wird vorwiegend durch CYP3A4 metabolisiert, daher kann die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Hemmern wie Ketoconazol oder Erythromycin zu einer erhöhten Exposition mit Estradiol führen.

Bei der transdermalen Anwendung wird der First-Pass-Effekt in der Leber umgangen, so dass transdermal angewandte Estrogene und Gestagene möglicherweise weniger stark als orale Hormone durch Enzyminduktoren beeinträchtigt werden.

Klinisch kann ein erhöhter Estrogen- und Gestagen-Metabolismus zu einer verminderten Wirkung dieser Hormone und zu Veränderungen des uterinen Blutungsmusters führen.

Einige Labortests könnten durch eine Estrogentherapie beeinflusst werden, so etwa Glukosetoleranztests oder Schilddrüsenfunktionstests.

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

##### Schwangerschaft

Estalis 50/250 ist in der Schwangerschaft nicht indiziert. Wenn es während der Behandlung mit Estalis 50/250 zu einer Schwangerschaft kommt, muss die Behandlung sofort abgebrochen werden. Klinische Daten aus einer begrenzten Anzahl von exponierten Schwangerschaften zeigen keine unerwünschten Wirkungen von Norethisteronacetat auf den Fetus. Bei höheren Dosen, als sie üblicherweise bei oralen Kontrazeptiva und Arzneimitteln zur Hormonsubstitutionstherapie (HRT) angewendet werden, wurde eine Maskulinisierung von weiblichen Feten beobachtet.

Die meisten zurzeit vorliegenden epidemiologischen Studien, die hinsichtlich einer unbeabsichtigten Exposition des Fetus mit Kombinationen von Estrogenen und Gestagenen relevant sind, zeigen keine teratogenen oder fetotoxischen Wirkungen.

##### Stillzeit

Estalis 50/250 ist in der Stillzeit nicht indiziert.

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

Estalis 50/250 hat keine bekannte Wirkung auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Bei etwa einem Drittel der mit Estalis 50/250 behandelten Frauen sind Nebenwirkungen zu erwarten. Die am häufigsten genannten Nebenwirkungen waren Brustspannen und Brustschmerzen (31 %), Reaktionen an der Applikationsstelle (20 %, meist leichte Hautrötung), Dysmenorrhoe (19 %), unregelmäßige Blutungen (12,7 %) und Kopfschmerzen (10 %).

**Tabelle 1:**

Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen in der abnehmenden Reihenfolge ihres Schweregrads angeführt:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $1/100$ ); Selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ); Sehr selten ( $< 1/10.000$ ); Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorganklasse (MedDRA)	Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )	Häufig ( $\geq 1/100$ bis $< 1/10$ )	Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$ )	Selten ( $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$ )	Sehr selten ( $< 1/10.000$ )	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeit		Anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion
Psychiatrische Erkrankungen		Depression*, Nervosität*, Affektlabilität		Libidostörung		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen*	Schwindel*, Schlaflosigkeit*	Migräne, Vertigo	Parästhesie		
Gefäßerkrankungen			Hypertonie, Varizen	Venöse Thromboembolie		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Blähungen*, Diarrhoe*, Dyspepsie*, Bauchschmerzen	Erbrechen			
Leber- und Gallenerkrankungen				Erkrankung der Gallenblase, Gallensteine	Cholestatische Gelbsucht	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Reaktionen am Applikationsort†	Akne*, Hautausschlag, Pruritus*, trockene Haut	Hautverfärbung			Alopezie, Kontaktdermatitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Rückenschmerzen*, Schmerzen in den Extremitäten*		Myasthenie		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustschmerzen*, Spannungsgefühl in der Brust, Dysmenorrhoe*, Störungen	Brustvergrößerung*, Menorrhagie*, Ausfluss*, unregelmäßige Vaginalblutung, Uteruskrämpfe,	Brustkrebs	Uterusleiomyome, paratubuläre Zysten, endozervikale Polypen		



	der Regelblutung <sup>†</sup>	Vaginitis, Endometriumhyperplasie				
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		Schmerzen, Asthenie, periphere Ödeme*, Gewichtszunahme*				
<b>Untersuchungen</b>			Erhöhte Transaminasen			

(\*) Diese Nebenwirkungen unter Estrogen und Gestagen wurden bei Anwendung der geringsten Dosisstärke relativ weniger häufig beobachtet.

(\*\*) Berichtet aus den Erfahrungen nach der Marktzulassung

(†) Zu den Reaktionen am Applikationsort zählen lokale Blutungen, Blutergüsse, Brennen, Hautbeschwerden, Hauttrockenheit, Ekzem, Ödem, Erythem, Entzündung, Hautreizung, Schmerzen, Papeln, Parästhesie, Ausschlag, Hautverfärbung, Hautpigmentierung, Schwellung, Urtikaria und Bläschen

### Brustkrebsrisiko

- Für Frauen, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie für länger als 5 Jahre verwendeten, wurde ein bis zum 2-fachen höheres Risiko für eine Diagnose von Brustkrebs berichtet.
- Die Risikoerhöhung für Frauen mit einer alleinigen Estrogentherapie ist wesentlich geringer als jene bei Frauen mit Estrogen-Gestagen-Kombinationstherapien.
- Der Risikograd ist von der Dauer der Anwendung abhängig (siehe Abschnitt 4.4)
- Es werden Ergebnisse der größten randomisierten, placebokontrollierten Studie (WHI-Studie) und der größten epidemiologischen Studie (MWS) präsentiert.

### **„Million Women“ Studie – Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5 Jahren Anwendung**

Altersbereich (Jahre)	Zusätzliche Fälle pro 1000 Nicht-Anwenderinnen von HRT über 5 Jahre*	Risikoverhältnis	Zusätzliche Fälle pro 1000 HRT-Anwenderinnen über 5 Jahre (95% CI)
Alleinige Estrogen-HRT			
50 - 65	9 - 12	1,2	1-2 (0 - 3)
Kombinierte Estrogen-Gestagen-HRT			
50 - 65	9 - 12	1,7	6 (5 - 7)
# Gesamtrisikoverhältnis. Das Risikoverhältnis ist nicht konstant, sondern erhöht sich mit zunehmender Dauer der Anwendung. Anmerkung: Da die Hintergrund-Inzidenz von Brustkrebs nach EU-Mitgliedsstaaten unterschiedlich ist, wird sich auch die Zahl der zusätzlichen Fälle von Brustkrebs proportional ändern.			

\* Anhand der Ausgangsinzidenzraten in Industrieländern.

### **US WHI Studien – zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5 Jahren Anwendung**

Altersbereich (Jahre)	Inzidenz pro 1000 Frauen im Placeboarm über 5 Jahre	Risikoverhältnis & 95% CI	Zusätzliche Fälle pro 1000 HRT-Anwenderinnen über 5 Jahre (95%CI)
CEE nur Estrogen			
50 - 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
CEE+MPA Estrogen & Gestagen‡			
50 - 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

‡ Wenn die Analyse auf Frauen beschränkt war, die vor der Studie keine HRT verwendet hatten, ließ sich während der ersten 5 Jahre Behandlung kein erhöhtes Risiko erkennen; nach 5 Jahren war das Risiko höher als bei Frauen, die keine HRT verwendeten.

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

### Endometriumkarzinomrisiko

### **Postmenopausale Frauen mit intaktem Uterus**

Bei Frauen mit intaktem Uterus, die keine HRT anwenden, liegt das Risiko für ein Endometriumkarzinom bei etwa 5 von 1000 Frauen.

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

Je nach Dauer der Anwendung einer Estrogen-Monotherapie und je nach Estrogendosis variierte die Erhöhung des Risikos für ein Endometriumkarzinom in den epidemiologischen Studien im Bereich von 5 bis 55 zusätzlich diagnostizierten Fällen bei jeweils 1000 Frauen im Alter von 50 bis 65 Jahren,

Eine Anwendung eines Gestagens zusätzlich zur Estrogen-Monotherapie für mindestens 12 Tage pro Zyklus kann diese Risikoerhöhung verhindern. In der „Million Women“-Studie bedingt die Anwendung einer kombinierten HRT (sequenziell oder kontinuierlich) keine Erhöhung des Risikos für ein Endometriumkarzinom (Risikoverhältnis [RR] 1,0 (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.

### Risiko für venöse Thromboembolie

Eine HRT ist mit einer Erhöhung des Risikos für eine venöse Thromboembolie (VTE; d.h. tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie) um das 1,3- bis 3-fache verbunden. Das Auftreten eines solchen Ereignisses ist im ersten Jahr der Anwendung einer HRT wahrscheinlicher (siehe Abschnitt 4.4). Es werden die Ergebnisse der WHI-Studien präsentiert:

### **WHI Studien – Zusätzliches VTE-Risiko bei Anwendung für 5 Jahre**

Altersbereich (Jahre)	Inzidenz pro 1000 Frauen im Placeboarm über 5 Jahre	Risikoverhältnis und 95% CI	Zusätzliche Fälle pro 1000 HRT-Anwenderinnen
Orales Estrogen alleine*			
50 - 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Orales kombiniertes Estrogen-Gestagen			
50 - 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 - 13)

\* Studie bei Frauen ohne Uterus.

### Risiko für koronare Herzkrankheit

- Das Risiko für eine koronare Herzkrankheit ist bei Frauen mit einer kombinierten Estrogen-Gestagen-HRT im Alter über 60 Jahre geringfügig erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

### Risiko für einen ischämischen Schlaganfall

- Die Anwendung einer alleinigen Estrogen-Therapie und einer Estrogen-Gestagen-Therapie ist mit einer Erhöhung des relativen Risikos für einen ischämischen Schlaganfall um bis zum 1,5-fachen verbunden. Das Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall ist unter Anwendung einer HRT nicht erhöht.
- Dieses relative Risiko ist nicht vom Alter oder von der Dauer der Anwendung abhängig; da jedoch das Ausgangsrisiko stark altersabhängig ist, erhöht sich bei Frauen mit einer HRT das Gesamtrisiko für einen Schlaganfall mit zunehmendem Alter (siehe Abschnitt 4.4).

#### **WHI-Studien gemeinsam – Zusätzliches Risiko für ischämischen Schlaganfall\* bei Anwendung für 5 Jahre**

Altersbereich (Jahre)	Inzidenz pro 1000 Frauen im Placeboarm über 5 Jahre	Risikoverhältnis und 95% CI	Zusätzliche Fälle pro 1000 HRT-Anwenderinnen über 5 Jahre
50 - 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 - 5)

\* Es wurde keine Unterscheidung zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall gemacht.

Weitere Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang mit der Estrogen-Gestagen-Behandlung berichtet:

- Erkrankung der Gallenblase;
- Haut- und Unterhauterkrankungen: Chloasma, Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura;
- Wahrscheinliche Demenz im Alter über 65 Jahre (siehe Abschnitt 4.4)
- Trockene Augen;
- Veränderungen in der Zusammensetzung des Tränenfilms.

#### 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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen,  
 Traisengasse 5,  
 1200 Wien,  
 ÖSTERREICH,  
 Fax: +43 (0) 50 555 36207,  
 Website: <http://www.basg.gv.at>  
 anzuzeigen

#### **4.9 Überdosierung**

Aufgrund des Applikationsweges ist eine Überdosierung von Estradiol oder Norethisteron unwahrscheinlich. Bei Anzeichen einer Überdosierung sollte das Estalis 50/250-Pflaster entfernt werden. Die Symptome einer Überdosierung mit oralen Estrogenen sind Spannungsgefühle in der Brust, Übelkeit, Erbrechen und/oder Metrorrhagie. Eine Überdosierung mit Gestagenen kann zu Depression, Müdigkeit, Akne und Hirsutismus führen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Urogenitalsystem und Sexualhormone;  
ATC-Code: G03FA01.

Der Wirkstoff Estradiol-Hemihydrat, ein synthetisches 17 $\beta$ -Estradiol, ist chemisch und biologisch mit dem körpereigenen humanen Estradiol identisch. Es substituiert den Verlust der Estrogen-Produktion bei menopausalen Frauen und mindert die damit verbundenen Beschwerden.

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

Da Estrogene das Endometriumwachstum fördern, erhöht die ungehinderte Estrogen-Gabe das Risiko von Endometriumhyperplasie und -karzinom. Die Zugabe von Norethisteronacetat, einem Gestagen, reduziert das Estrogen-bedingte Risiko einer Endometriumhyperplasie bei Frauen ohne Hysterektomie.

#### Angaben aus klinischen Studien

##### *Linderung der durch den Estrogen-Mangel verursachten Symptome und Beeinflussung der Blutungen*

Eine Linderung der Wechseljahresbeschwerden wurde in den ersten Wochen der Behandlung erreicht. Bei 38 % der Frauen wurde eine Amenorrhoe während 10-12 Behandlungsmonaten beobachtet. Durchbruch- und/oder Schmierblutungen traten bei 77 % der Frauen während der ersten 3 Behandlungsmonate auf, bei 62 % der Frauen während 10-12 Behandlungsmonaten.

##### *Osteoporoseprävention*

Estrogen-Mangel 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 Hormonsubstitutionstherapie (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.

Nach zwei Behandlungsjahren mit Estalis 50/250 betrug der Anstieg der Knochendichte (bone mineral density/BMD) im Lendenbereich der Wirbelsäule 5,53 %  $\pm$  0,63 % (Mittel  $\pm$  SD). Der Anteil der Frauen, bei dem die BMD im Lendenbereich im Verlaufe der Behandlung erhalten oder wiederhergestellt werden konnte, betrug 95 %.

Estalis 50/250 wirkte sich auch auf die BMD der Hüfte aus. Der Anstieg nach zwei Jahren betrug 3,07 %  $\pm$  0,64 % (Mittel  $\pm$  SD) am Oberschenkelhals und 3,12 %  $\pm$  0,46 % (Mittel  $\pm$  SD) an der ganzen Hüfte.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption

Transdermal verabreichtes Estradiol umgeht den First-Pass-Metabolismus, wie er bei oral verabreichten Estrogen-Produkten beobachtet wird.

#### *Estradiol*

Transdermale Pflaster von Estalis 50/250 führen zu Estradiol-Serumspiegeln und Estron-Estradiol-Verhältnissen, wie sie bei prämenopausalen Frauen in der frühen (Estradiol > 40 pg/ml) bis mittleren Proliferationsphase beobachtet werden. Diese Werte bleiben während der gesamten 84- bis 96-stündigen Applikationszeit erhalten. Mehrfachapplikationen des transdermalen Pflasters

fürten zu einer maximalen Steady-State-Estradiol-Konzentration im Serum ( $c_{\max}$ ) von 71 pg/ml und zu einer durchschnittlichen Estradiol-Konzentration im Serum ( $c_{\text{avg}}$ ) von 52 pg/ml. Am Ende der Applikationsperiode betrug die durchschnittliche Estradiol-Serumkonzentration (Talspiegel) 46 pg/ml.

#### *Norethisteronacetat*

Mehrfachgaben des transdermalen Pflasters führten zu einer maximalen Steady-State-Norethisteron-Serumkonzentration ( $c_{\max}$ ) von 1.060 pg/ml und zu einer durchschnittlichen Norethisteron-Serumkonzentration ( $c_{\text{avg}}$ ) von 832 pg/ml. Am Ende der Applikationsperiode betrug die durchschnittliche Norethisteron-Serumkonzentration (Talspiegel) 681 pg/ml.

#### Metabolismus und Elimination

##### *Estradiol*

Estradiol hat eine kurze Eliminationshalbwertszeit von ungefähr 2–3 Stunden. Daher wird ein rascher Abfall der Serumspiegel nach Entfernung des transdermalen Pflasters beobachtet. Nach der Entfernung des transdermalen Pflasters kehren die Serumkonzentrationen von Estradiol innerhalb von 4–8 Stunden zum unbehandelten postmenopausalen Niveau ( $< 20$  pg/ml) zurück.

##### *Norethisteron*

Die Eliminationshalbwertszeit von Norethisteron wird mit 6–8 Stunden angegeben. Nach der Entfernung des transdermalen Pflasters fallen die Serumkonzentrationen von Norethisteronacetat schnell und liegen innerhalb von 48 Stunden unter 50 pg/ml.

Minimale Schwankungen der Serumkonzentrationen von Estradiol und Norethisteronacetat beweisen die konstante Zufuhr über das Applikationsintervall. Nach Mehrfachapplikationen ist keine Akkumulation von Estradiol und Norethisteronacetat im Kreislauf zu beobachten.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Die Toxizitätsprofile von Estradiol und Norethisteron sind bekannt und gut beschrieben. Eine langfristige kontinuierliche Anwendung von natürlichen und synthetischen Estrogenen bei bestimmten Tiergattungen erhöht die Häufigkeit von Karzinomen von Brust, Uterus, Zervix, Vagina, Testes und Leber. Bei bestimmten Tiergattungen erhöht eine langfristige, kontinuierliche Anwendung von Norethisteron die Häufigkeit von Hypophysen- und Ovarialtumoren bei weiblichen Tieren und von Leber- und Brusttumoren bei männlichen Tieren.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Klebmatrix mit Acryl- und Siliconkleber, Povidon, Ölsäure und Dipropylenglycol.

Die rückwärtige Membran besteht aus einer Polyesterfolie. Die Schutz- (Freisetzungs-)folie ist ein Fluoropolymer-beschichteter Polyesterfilm.

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

30 Monate; 24 Monate bei Lagerung im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) plus 6 Monate bei Lagerung unter 25 °C.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Kühl lagern und transportieren (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren. Nach der Abgabe an die Patientin kann Estalis 50/250 über eine Höchstdauer von 6 Monaten unter 25 °C gelagert werden. In der Originalverpackung (versiegelter Beutel) aufbewahren. Jedes Pflaster sollte unmittelbar nach dem Öffnen des Beutels verwendet werden.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Die Estalis 50/250-Pflaster sind einzeln in hitzeversiegelten Papier-Polyethylen-Beuteln verpackt.  
Die Estalis 50/250-Packung enthält 2,8 oder 24 runde transdermale Pflaster.  
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Benutzte transdermale Pflaster sollen in der Mitte mit der Klebeseite nach innen gefaltet werden, sicher und außerhalb der Sicht- und Reichweite von Kindern entsorgt werden.  
Gebrauchte oder ungebrauchte transdermale Pflaster sollen in Übereinstimmung mit den nationalen Vorschriften entsorgt werden oder vorzugsweise in der Originalverpackung in die Apotheke zurück gebracht werden,

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Novartis Pharma GmbH  
Wien

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

1-22840

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. Februar 1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 6. März 2008

**10. STAND DER INFORMATION**

05/2016

**Rezept- und Apothekenpflicht**

Rezept- und apothekenpflichtig

**In Österreich verfügbare Packungsgröße:**

Packung mit 8 runden transdermalen Pflastern