

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Estradot 25 Mikrogramm/24 Stunden - transdermale Pflaster
2,5 cm² Pflaster enthalten 0,39 mg Estradiol (als Hemihydrat) mit einer Freisetzungsrate von 25 Mikrogramm Estradiol pro 24 Stunden.

Estradot 37,5 Mikrogramm/24 Stunden - transdermale Pflaster
3,75 cm² Pflaster enthalten 0,585 mg Estradiol (als Hemihydrat) mit einer Freisetzungsrate von 37,5 Mikrogramm Estradiol pro 24 Stunden.

Estradot 50 Mikrogramm/24 Stunden - transdermale Pflaster:
5 cm² Pflaster enthalten 0,78 mg Estradiol (als Hemihydrat) mit einer Freisetzungsrate von 50 Mikrogramm Estradiol pro 24 Stunden.

Estradot 75 Mikrogramm /24 Stunden - transdermale Pflaster:
7,5 cm² Pflaster enthalten 1,17 mg Estradiol (als Hemihydrat) mit einer Freisetzungsrate von 75 Mikrogramm Estradiol pro 24 Stunden.

Estradot 100 Mikrogramm /24 Stunden – transdermale Pflaster:
10 cm² Pflaster enthalten 1,56 mg Estradiol (als Hemihydrat) mit einer Freisetzungsrate von 100 Mikrogramm Estradiol pro 24 Stunden.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Transdermale Pflaster.

Estradot ist ein rechteckiges Pflaster mit abgerundeten Ecken. Es besteht aus einer druckempfindlichen Klebeschicht, die Estradiol enthält, und einer durchsichtigen Trägerfolie auf der einen und einer Schutzfolie auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Hormonsubstitutionstherapie (HRT) zur Behandlung von Estrogenmangelsymptomen bei postmenopausalen Frauen.
- Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen, die ein hohes Risiko zukünftiger Frakturen haben und die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen, zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen (nur Estradot 50, 75 und 100).

Die Erfahrungen bei der Behandlung von Frauen, die älter als 65 Jahre sind, sind begrenzt.

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. Für den Beginn und die Fortsetzung der Behandlung postmenopausaler Symptome ist die niedrigste wirksame Dosis für die kürzest mögliche Dauer anzuwenden (siehe auch Abschnitt 4.4). Abhängig vom klinischen Ansprechen kann die Dosis anschließend an die individuellen Bedürfnisse der Patientin angepasst werden. Wenn nach 3 Monaten das Ansprechen unzureichend ist und sich die Symptome verschlechtern haben, kann die Dosis erhöht werden. Wenn sich Symptome einer Überdosierung zeigen (z. B. Brustspannen), muss die Dosis vermindert werden.

Prophylaxe der postmenopausalen Osteoporose

Estradot ist in 3 Stärken verfügbar: 50, 75 und 100. Die Behandlung muss mit Estradot 50, einem Pflaster, das 50 Mikrogramm Estradiol in 24 Stunden abgibt, begonnen werden. Dosisanpassungen können unter Verwendung von Estradot 50, 75 und 100 Mikrogramm erfolgen.

Allgemeine Hinweise:

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

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

Außer in Fällen, bei denen früher eine Endometriose diagnostiziert wurde, wird nicht empfohlen, bei hysterektomierten Frauen zusätzlich ein Gestagen zu geben.

Bei Frauen, die noch keine HRT anwenden oder bei Frauen, die bisher eine kontinuierlich-kombinierte HRT angewendet hatten, kann die Behandlung mit Estradot an jedem gewünschten Tag begonnen werden. Bei Frauen mit einer bisher sequenziellen HRT 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 Brust geklebt werden.

Estradot wird zweimal wöchentlich gewechselt. Es soll nicht zweimal hintereinander 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 vermieden werden, da enge Kleidung das Pflaster ablösen kann. Das Pflaster soll nach Öffnen des Siegelbeutels und Entfernen der Schutzfolie sofort angewendet werden. Um einen guten Hautkontakt zu gewährleisten, sollte 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 Unterbrechung der Behandlung könnte die Möglichkeit für Durchbruch- und Schmierblutungen erhöhen.

4.3 Gegenanzeigen

- Bestehendes oder Verdacht auf Mammakarzinom oder Mammakarzinom in der Anamnese;
- Bestehende oder Verdacht auf Estrogen-abhängige maligne Tumore (z.B. Endometriumkarzinom);
- Diagnostisch nicht abgeklärte Genitalblutung.
- Unbehandelte Endometriumhyperplasie;
- Bestehende oder frühere venöse Thromboembolie (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie);
- Bekannte thrombophile Störungen (z.B. Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombin-Mangel, siehe Abschnitt 4.4);
- Bestehende oder kürzlich aufgetretene arterielle thromboembolische Erkrankung (z.B. Angina pectoris, Myokardinfarkt);
- Akute Lebererkrankung oder Lebererkrankung in der Anamnese, solange sich die Leberfunktionswerte noch nicht normalisiert haben;
- Bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Porphyrie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zur Behandlung postmenopausaler Symptome sollte eine HRT nur bei Symptomen begonnen werden, welche die Lebensqualität nachteilig beeinträchtigen. In jedem Fall ist mindestens einmal jährlich eine sorgfältige Abschätzung von Risiken und Nutzen vorzunehmen, und die HRT soll nur so lange fortgeführt werden, wie der Nutzen die Risiken überwiegt.
Estradot 25 und Estradot 37,5 sind nicht zur Behandlung der Osteoporose indiziert.

Hinweise auf die Risiken in Verbindung mit einer HRT zur Behandlung von frühzeitiger Menopause liegen nur beschränkt vor. Aufgrund des geringen absoluten Risikos bei jüngeren Frauen könnte jedoch das Verhältnis von Nutzen und Risiken bei diesen Frauen vorteilhafter sein als bei älteren Frauen.

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) soll sich an diesen Anamnesen sowie an den Gegenanzeigen und den Warnhinweisen für die Anwendung orientieren.

Während der Behandlung werden regelmäßige Kontrolluntersuchungen empfohlen, die sich in Häufigkeit und Art nach der individuellen Risikosituation der Frau richten. Die Frauen sollen darüber aufgeklärt werden, welche Veränderungen der Brust sie dem Arzt oder dem Pflegepersonal mitteilen müssen (siehe „Brustkrebs“ weiter unten). Die Untersuchungen, einschließlich geeigneter bildgebender Untersuchungen wie etwa Mammographie, sind entsprechend der gegenwärtig üblichen Vorsorgepraxis und den klinischen Notwendigkeiten der einzelnen Frau durchzuführen.

Situationen, die eine Überwachung erfordern

Wenn eine der folgenden Situationen vorliegt, früher aufgetreten ist und/oder sich während einer Schwangerschaft oder vorhergehenden Hormontherapie verschlechtert hat, muss die Patientin sorgfältig überwacht werden. Es muss berücksichtigt werden, dass diese Situationen während der Behandlung mit Estradot wieder auftreten oder sich verschlechtern können:

- Leiomyom (Gebärmutterfibrom) oder Endometriose
- Risikofaktoren für thromboembolische Erkrankungen (siehe unten)
- Risikofaktoren für Estrogen-abhängige Tumore, z.B. Mammakarzinom bei Verwandten ersten Grades
- Hypertonie
- Lebererkrankungen (z.B. Leberadenome)
- Diabetes mellitus mit oder ohne Gefäßbeteiligung

- Cholelithiasis
- Migräne oder (starke) Kopfschmerzen
- Systemischer Lupus erythematodes
- Endometriumhyperplasie in der Anamnese (siehe unten)
- Epilepsie
- Asthma
- Otosklerose.

Gründe für einen sofortigen Abbruch der Therapie:

Die Behandlung muss abgebrochen werden, wenn eine Gegenanzeige auftritt bzw. wenn folgende Umstände eintreten:

- Ikterus oder Verschlechterung der Leberfunktion
- Signifikanter Blutdruckanstieg
- Erstmaliges Auftreten von migräneartigen Kopfschmerzen
- Schwangerschaft.

Endometriumhyperplasie und Endometriumkarzinom

Bei Frauen mit intaktem Uterus ist das Risiko einer Endometriumhyperplasie bzw. eines Endometriumkarzinoms erhöht, wenn Estrogene über einen längeren Zeitraum allein verabreicht werden. Die berichtete Erhöhung des Risikos für Endometriumkarzinome bei Frauen mit einer alleinigen Estrogen-Therapie ist je nach Behandlungsdauer und Estrogendosis um das 2- bis 12-fache höher als bei Frauen ohne HRT (siehe Abschnitt 4.8). Nach Beendigung der Behandlung kann das Risiko für mindestens 10 Jahre erhöht bleiben. Die zusätzliche Gabe eines Gestagens in zyklischer Form über mindestens 12 Tage pro Monat/28-Tage-Zyklus oder eine kontinuierliche kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie bei nicht hysterektomierten Frauen können dieses zusätzliche Risiko einer alleinigen Estrogen-HRT verhindern.

Für Estradot 75 und Estradot 100 Mikrogramm/24 Stunden ist nicht untersucht worden, ob die endometriale Sicherheit durch Zugabe eines Gestagens gewährleistet ist.

In den ersten Behandlungsmonaten können Durchbruch- oder Schmierblutungen auftreten. Kommt es im Laufe der Behandlung zu Durchbruch- oder Schmierblutungen oder bleiben diese nach Abbruch der Behandlung bestehen, muss der Ursache nachgegangen werden. Dies kann auch eine Endometriumbiopsie beinhalten, um maligne Erkrankungen des Endometriums auszuschließen.

Uneingeschränkte Estrogenstimulation kann zu prämaligen oder malignen Transformationen bei residualen Endometrioseherden führen. Deshalb sollte bei Frauen, die aufgrund einer Endometriose hysterektomiert wurden, besonders bei bestehender residualer Endometriose, eine zusätzliche Gestagengabe zur Hormonersatztherapie erwogen werden.

Mammakarzinom

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

Die randomisierte Placebo-kontrollierte Untersuchung mit dem Titel Women's Health Initiative Study (WHI) und epidemiologische Studien zeigen einheitlich ein erhöhtes Brustkrebsrisiko für Frauen, die kombiniertes Estrogen-Gestagen als HRT anwenden, wobei dieses Risiko nach etwa 3 Jahren erkennbar wird (siehe Abschnitt 4.8).

Alleinige Estrogentherapie

Die WHI 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.

HRT, besonders eine Estrogen-Gestagen-kombinierte Behandlung, erhöht die Dichte mammographischer Aufnahmen, was die radiologische Detektion von Brustkrebs beeinträchtigen 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-fachen Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE), d.h. einer tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie, verbunden. Das Auftreten eines solchen thromboembolischen Ereignisses ist im ersten Jahr der HRT wahrscheinlicher als zu einem späteren Zeitpunkt (siehe Abschnitt 4.8).

Zu den allgemein anerkannten Risikofaktoren für eine VTE zählen die Anwendung von Estrogenen, höheres Alter, größere chirurgische Eingriffe, längerfristige Ruhigstellung, Adipositas (BMI >30 kg/m²), Schwangerschaft/Postpartum-Phase, systemischer Lupus erythematodes (SLE) und Krebskrankheiten.

Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle einer Varikose bei einer VTE.

Patientinnen mit bekannter Thrombophilie haben ein erhöhtes VTE-Risiko und eine HRT kann dieses Risiko erhöhen. Eine HRT ist daher bei diesen Patientinnen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei Frauen, die bereits eine chronische Behandlung mit Antikoagulanzen erhalten, ist eine sorgfältige Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses einer HRT vorzunehmen.

Wie bei allen postoperativen Patienten sind prophylaktischen Maßnahmen zur Vermeidung einer VTE nach der Operation in Erwägung zu ziehen. Falls nach einer geplanten Operation mit einer längeren Ruhigstellung zu rechnen ist, wird eine vorübergehende Unterbrechung der HRT 4 bis 6 Wochen vor dem geplanten Eingriff empfohlen. Die Behandlung darf erst dann wiederaufgenommen werden, wenn die Patientin wieder vollständig mobil ist.

Bei Frauen ohne VTE in der Anamnese, aber mit Verwandten ersten Grades mit einer Anamnese mit Thrombosen in jungem 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 ein Kombination verschiedener Störungen), dann ist eine HRT kontraindiziert.

Die Behandlung ist sofort abzubrechen, wenn nach Beginn der Therapie Symptome einer VTE auftreten. Die Patientinnen müssen darauf aufmerksam gemacht werden, unverzüglich eine Ärztin/einen Arzt aufzusuchen, wenn mögliche Symptome eines thromboembolischen Ereignisses auftreten (z.B. schmerzhaftes Anschwellen eines Beines, plötzliche Schmerzen im Brustkorb, Dyspnoe).

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 seit 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).

Schwere anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen

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

Patienten, die nach einer Behandlung mit Estradiol ein Angioödem entwickeln, sollten keine neuerliche Behandlung mit Estradiol erhalten.

Angioödem

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

Sonstige Erkrankungen

Da Estrogene eine Flüssigkeitsretention verursachen könnten, müssen Patientinnen mit Herz- bzw. Nierenfunktionsstörungen sorgfältig überwacht werden.

Frauen mit einer vorbestehenden Hypertriglyzeridämie müssen während einer Estrogensatztherapie oder einer HRT engmaschig überwacht werden, da in seltenen Fällen unter einer Estrogen-therapie massiv erhöhte Plasmatriglyzeridspiegel, die zu Pankreatitis führen, beschrieben wurden.

Estrogene erhöhen das thyroxinbindende Globulin (TBG). Dies führt zu einer erhöhten Konzentration von im Blut zirkulierendem Gesamtschilddrüsenhormon, was sich anhand des proteingebundenen Jods (PBI), der T4-Spiegel (mittels Säulen- oder Radioimmunoassay) bzw. der T3-Spiegel (mittels Radioimmunoassay) erkennen lässt. Die T3-Resin-Aufnahme ist herabgesetzt, was das erhöhte TBG widerspiegelt. Die Konzentrationen von freiem T4 und T3 bleiben unverändert. Im Serum können andere Trägerproteine erhöht sein, wie das kortikoidbindende Globulin (CBG) oder das sexualhormonbindende Globulin (SHBG). Dies führt zu einer erhöhten Konzentration von zirkulierenden Kortikosteroiden bzw. steroidal Sexualhormonen. Die Konzentrationen von freien oder biologisch aktiven Hormonen bleiben unverändert. Andere Plasmaproteine können erhöht sein (Angiotensinogen/Renin-Substrat, alpha-I-Antitrypsin, Ceruloplasmin).

Die Anwendung einer HRT verbessert die kognitive Funktion nicht. Es gibt einige Hinweise für ein erhöhtes Risiko einer wahrscheinlichen Demenz bei Frauen, die nach dem 65. Lebensjahr mit der Behandlung mit einer kontinuierlich kombinierten HRT oder einer reinen Estrogen-HRT beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Kontaktsensibilisierung bei allen topischen Applikationen vorkommen kann. Obwohl es äußerst selten geschieht, müssen 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

Die Metabolisierung von Estrogenen (und Gestagenen) kann durch die gleichzeitige Gabe von Substanzen erhöht werden, die dafür bekannt sind, Arzneistoff-metabolisierende Enzyme, besonders Cytochrom P 450 Enzyme, zu induzieren. Dazu gehören Antikonvulsiva wie z.B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin und Antiinfektiva wie z.B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin und Efavirenz.

Obwohl Ritonavir und Nelfinavir als starke Inhibitoren bekannt sind, zeigen sie dennoch induzierende Eigenschaften, wenn sie gleichzeitig mit Steroidhormonen angewendet werden. Auch pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können die Metabolisierung von Estrogenen (und Gestagenen) induzieren.

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

Bei transdormaler Anwendung wird der first-pass Effekt in der Leber vermieden, daher können transdermal angewendete Estrogene (und Gestagene) durch Enzyminduktoren weniger betroffen sein als oral verabreichte Hormone.

Eine erhöhte Metabolisierung der Estrogene und Gestagene kann klinisch zu einer verminderten Wirksamkeit 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:

Estradot ist in der Schwangerschaft nicht indiziert. Wenn es während einer Behandlung mit Estradot zu einer Schwangerschaft kommt, muss die Behandlung sofort abgebrochen werden.

Die Ergebnisse der meisten zur Zeit vorliegenden epidemiologischen Studien, bei denen der Fetus unbeabsichtigt Estrogenen ausgesetzt war, ergaben keine teratogenen oder fetotoxischen Effekte.

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 einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und auf die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Ein leichtes Erythem an der Anwendungsstelle war die am häufigsten berichtete Nebenwirkung (16,6%). Das Erythem wurde nach dem Entfernen des Pflasters durch Abziehen von der Haut an der Anwendungsstelle beobachtet. Leichter Pruritus und leichter Ausschlag rund um die Anwendungsstelle wurden ebenfalls berichtet.

Nebenwirkungen (Tabelle 1) werden nach Ihrer Häufigkeit gereiht – mit den häufigsten an erster Stelle – und nach folgenden Häufigkeitskategorien klassifiziert: 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).

Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad gereiht.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden aus klinischen Prüfungen oder aus der Erfahrung nach der Markteinführung entweder unter Estradot oder allgemein unter einer Estrogentherapie berichtet:

Tabelle 1

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
	Nicht bekannt*:	Brustkrebs
Erkrankungen des Immunsystems	Selten:	Überempfindlichkeit
	Sehr selten:	Urtikaria, anaphylaktische Reaktionen
	Nicht bekannt:	Anaphylaktoide Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr selten:	Verminderte Kohlenhydrattoleranz
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig:	Depression, Nervosität, Affektlabilität
	Selten:	Libidostörung
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 Gastrointestinaltraktes	Häufig:	Übelkeit, Dyspepsie, Durchfall, Bauchschmerzen, Bauchblähung
	Gelegentlich:	Erbrechen
Leber- und Gallenerkrankungen	Selten:	Gallensteine
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig:	Reaktionen an der Applikationsstelle**, Erythem
	Häufig:	Akne, Hautausschlag, trockene Haut, Pruritus
	Gelegentlich:	Hautverfärbung
	Selten:	Haarausfall
	Sehr selten:	Hautnekrose, Hirsutismus
	Nicht bekannt:	Angioödem, Kontaktdermatitis, Chloasma
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig:	Rückenschmerzen
	Selten:	Myasthenie
	Nicht bekannt*:	Schmerzen in den Gliedmaßen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sehr häufig:	Brustspannen und Brustschmerzen, Dysmenorrhoe, Menstruationsbeschwerden
	Häufig:	Brustvergrößerung, Menorrhagie, Ausfluss, unregelmäßige Vaginalblutung, Uteruskämpfe, Vaginalinfektion, Endometriumhyperplasie

	Selten:	Uterusleiomyome, Eileiterzysten, endozervikale Polypen
	Nicht bekannt	Fibrozystische Mastopathie, Ausfluss aus der Brustdrüse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
	Häufig:	Schmerzen, Asthenie, periphere Ödeme, Gewichtsschwankungen
Untersuchungen		
	Gelegentlich:	Erhöhte Transaminasen
	Nicht bekannt*:	Abnormale Leberfunktionswerte

(*) Gemeldet im Rahmen der Erfahrungen nach der Markteinführung

(**) Zu den Reaktionen an der Applikationsstelle zählen lokale Blutung, Blutergüsse, Hautbrennen, 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 über 5 Jahre (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 relativen 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.

Andere Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit einer Estrogen/Gestagen-Therapie berichtet wurden:

- Gallenblasenerkrankung.
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Chloasma, Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura.
- wahrscheinliche Demenz im Alter über 65 Jahre (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 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

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 vorkommen, 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

Estradiol, die Wirksubstanz von Estradot, ist ein 17 β -Estradiol und chemisch und biologisch identisch mit dem endogenen humanen Estradiol. Es ersetzt den Ausfall der Estrogenproduktion bei menopausalen Frauen und lindert die menopausalen Symptome.

Linderung postmenopausaler Symptome

Eine Linderung der Wechseljahresbeschwerden konnte in den ersten Wochen der Behandlung erreicht werden.

Osteoporoseprävention (nur für Estradot 50, 75, 100)

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

Der Estrogenmangel in der Menopause ist assoziiert mit einem vermehrten Knochenumsatz und Abbau von Knochenmasse. Die Wirkung von Estrogen auf die Knochenmineraldichte ist dosisabhängig. Die Schutzwirkung ist offenbar solange wirksam, wie die Behandlung fortgesetzt wird. Nach Beendigung der HRT wird die Knochenmasse wieder in vergleichbarem Maße abgebaut wie bei unbehandelten Frauen.

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- und sonstigen osteoporotischen Frakturen reduziert. Eine HRT kann auch Frakturen bei Frauen mit einer geringen Knochendichte und/oder nachgewiesener Osteoporose vorbeugen, es liegen jedoch nur begrenzte Hinweise diesbezüglich 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 Estronkonjugaten niedriger liegen.

In Studien an postmenopausalen Frauen unter Anwendung der Estradot 25; 37,5; 50 und 100 Mikrogramm- Pflaster waren die durchschnittlichen höchsten Estradiol-Serumspiegel (C_{max}) ca. 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 Mikrogramm/24 h-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 Geschlechtshormon-bindende Globulin (SHBG) und Albumin gebunden. Nur 2 % sind frei und biologisch aktiv.

Biotransformation/Metabolismus

Transdermal angewandtes Estradiol wird in gleicher Weise metabolisiert wie das endogene Hormon. Estradiol wird in erster Linie in der Leber zu Estron und danach zu Estriol, Epiestriol und Katecholestrogenen metabolisiert, die sodann zu Sulfaten und Glukuroniden konjugiert werden. Die Cytochrom-450-Isoenzyme CYP1A2 und CYP3A4 katalysieren die Hydroxylierung des Estradiol-bildenden Estriols. Estriol wird beim Menschen durch UGT1A1 und UGT2B7 glukuronidiert. Die Estradiolmetaboliten unterliegen einem enterohepatischen Kreislauf.

Elimination

Die Sulfat- und Glukuronid-Ester werden zusammen mit einem kleinen Anteil von Estradiol und verschiedenen anderen Metaboliten im Urin ausgeschieden. Nur eine kleine Menge wird in die Fäzes ausgeschieden. Da Estradiol eine kurze Halbwertszeit hat (etwa 1 Stunde), gehen innerhalb von 24 Stunden nach Abnahme 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 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 und auch die Häufigkeit von Lymph- und Hypophysentumoren.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Klebeschicht: Acrylklebstoff, Silikonklebstoff, Oleylalkohol, Dipropylenglykol, Povidon (E1201)

Trägerfolie: Ethylen/-Vinylacetat Copolymer und Vinylidenchlorid/ -methylacrylat

Copolymer Laminat

Schutzfolie: fluoropolymerbeschichteter Polyesterfilm.

6.2. Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Originalbeutel und –karton aufbewahren.

Nicht im Kühlschrank lagern und nicht einfrieren.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

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

Packungsgrößen:

2, 8, 24 und 26 Stück.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht werden.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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. ZULASSUNGSNUMMERN

25 Mikrogramm: 1-27019

37,5 Mikrogramm: 1-24340

50 Mikrogramm: 1-24341

75 Mikrogramm: 1-24342

100 Mikrogramm: 1-24343

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

16.01.2002 (37,5; 50; 75; 100 Mikrogramm)/31.07.2006

30.05.2007 (25 Mikrogramm)

10. STAND DER INFORMATION

04/2019

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.