

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

ESTRAMON *conti* 30/95 Mikrogramm/24 h Transdermales Pflaster

ESTRAMON *conti* 40/130 Mikrogramm/24 h Transdermales Pflaster

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

ESTRAMON *conti* 30/95 Mikrogramm/24 h

1 Pflaster (20 cm², Matrixsystem) enthält 3,2 mg Estradiol (als Hemihydrat) und 16,0 mg Norethisteronacetat, entsprechend einer Freisetzung von 30 Mikrogramm Estradiol und 95 Mikrogramm Norethisteronacetat pro 24 Stunden.

ESTRAMON *conti* 40/130 Mikrogramm/24 h

1 Pflaster (27 cm², Matrixsystem) enthält 4,32 mg Estradiol (als Hemihydrat) und 21,6 mg Norethisteronacetat, entsprechend einer Freisetzung von 40 Mikrogramm Estradiol und 130 Mikrogramm Norethisteronacetat pro 24 Stunden.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jedes Matrixpflaster enthält eine Vitamin-E-Zubereitung (bestehend aus RRR- α -Tocopherol und partiell hydrierten Pflanzenölen [Hauptbestandteil: Sojaöl]).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Transdermales Pflaster

Rechteckiges, transparentes transdermales Matrixpflaster mit abgerundeten Ecken, aufgebracht auf einer größeren abziehbaren Schutzfolie.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei Estrogenmangelsymptomen nach der Menopause

- HRT bei Estrogenmangelsymptomen bei Frauen, deren letzte Monatsblutung mindestens 12 Monate zurückliegt.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

ESTRAMON *conti* ist eine kontinuierlich-kombinierte Estrogen-Gestagen-Behandlung.

Dosierung

ESTRAMON *conti* wird täglich ohne Unterbrechung angewendet.

ESTRAMON *conti* wird 2 x wöchentlich appliziert, d. h. alle 3-4 Tage. Jedes Pflaster sollte auf eine andere Hautstelle geklebt werden.

Bei Patientinnen ohne bisherige HRT (Erstanwenderinnen) sowie bei denen, die von einer kontinuierlich-kombinierten HRT wechseln, kann die Behandlung an jedem beliebigen Tag begonnen werden. Bei Frauen, die von einer zyklischen oder kontinuierlich-sequenziellen HRT wechseln, sollte die Behandlung am Tag nach Beendigung des jeweiligen Behandlungszyklus begonnen werden.

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

Die Behandlung sollte daher mit dem niedriger dosierten ESTRAMON *conti* 30/95 Mikrogramm/24 h begonnen werden.

Falls nach 3 Behandlungsmonaten keine ausreichende Besserung der Symptome eingetreten ist, kann die Dosis mit der Anwendung von ESTRAMON *conti* 40/130 Mikrogramm/24 h erhöht werden.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine relevante Anwendung von ESTRAMON *conti* bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Die Stelle, auf die das Pflaster geklebt wird, sollte bei jedem neuen Pflaster gewechselt werden. Die gewählte Hautstelle muss sauber, fettfrei, trocken und unverletzt sein. Gut geeignet sind Applikationsstellen der hinteren Hüftregion, wo sich die Haut wenig faltet.

ESTRAMON *conti* darf nicht auf die Brüste oder in deren Nähe geklebt werden.

Die Pflaster sollten nicht über längere Zeit der direkten Sonneneinwirkung ausgesetzt werden. Nach dem Aufkleben sollte das Pflaster mit Kleidung bedeckt werden.

Unmittelbar vor der Anwendung wird der Beutel an dem Einschnitt neben einer Beutelecke aufgerissen und das Pflaster herausgenommen, ohne es zu beschädigen. Beachten Sie bitte, dass das an der Innenfläche des Beutels befestigte Trockenmittel bzw. der Sauerstoffabsorber nur zur Sicherung der Produktqualität bestimmt ist und nicht auf die Haut aufgebracht werden darf. Das Pflaster wird vorsichtig an der Perforation nach oben und unten gebogen, bis sich der größere Teil der Schutzfolie von der Klebefläche löst.

Die frei gewordene Klebefläche wird auf eine unverletzte, saubere Hautstelle der hinteren Hüftregion geklebt. Der kleinere Teil des transdermalen Pflasters wird leicht angehoben, damit der verbliebene Teil der Schutzfolie entfernt und das Pflaster vollständig aufgeklebt werden kann. Nach dem Aufkleben sollte das Pflaster mit der Handfläche etwa 1 Minute lang fest angedrückt werden. Das Berühren der Klebefläche sollte vermieden werden.

Das Pflaster haftet auch beim Duschen oder Baden. Korrekt appliziert haftet das Pflaster während der gesamten Anwendungszeit gut auf der Haut. Falls sich das Pflaster vorzeitig löst, sollte es für den Rest der Anwendungszeit durch ein neues Pflaster ersetzt werden. Der nächste Pflasterwechsel sollte gemäß dem ursprünglichen Behandlungsschema der Patientin durchgeführt werden. Wenn die Anwendung eines Pflasters vergessen wurde, sollte dieses sobald wie möglich ersetzt und der nächste Pflasterwechsel gemäß dem ursprünglichen Behandlungsschema durchgeführt werden. Eine Behandlungsunterbrechung kann die Wahrscheinlichkeit einer Abbruch- oder Schmierblutung erhöhen.

Benutzte Pflaster sind sorgfältig entsprechend den Anweisungen in Abschnitt 6.6 zu entsorgen.

4.3 Gegenanzeigen

- bestehender oder früherer Brustkrebs oder entsprechender Verdacht
- estrogenabhängiger maligner Tumor bzw. ein entsprechender Verdacht (vor allem Endometriumkarzinom)
- nicht abgeklärte Blutungen im Genitalbereich
- unbehandelte Endometriumhyperplasie
- frühere oder bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (vor allem tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)
- bekannte thrombophile Erkrankungen (z. B. Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombin-Mangel, siehe Abschnitt 4.4)
- bestehende oder erst kurze Zeit zurückliegende arterielle thromboembolische Erkrankungen (vor allem Angina pectoris, Myokardinfarkt, Schlaganfall)
- akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die relevanten Leberenzym-Werte nicht normalisiert haben
- Porphyrie
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Soja, Erdnuss oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

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 solange 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 Kontraindikationen und Warnhinweise orientieren. Während der Behandlung werden regelmäßige Kontrolluntersuchungen empfohlen, die sich in Häufigkeit und Art nach der individuellen Risikosituation der Patientin richten. Die Frauen sollten darüber aufgeklärt werden, welche Veränderungen der Brüste sie dem Arzt mitteilen müssen (siehe Abschnitt „Brustkrebs“ weiter unten). Die Untersuchungen, einschließlich bildgebender Verfahren, wie Mammographie, sind entsprechend der gegenwärtig üblichen Vorsorgepraxis und den klinischen Notwendigkeiten der einzelnen Frau durchzuführen.

Situationen, die eine Überwachung erfordern

Die Patientinnen sollten engmaschig überwacht werden, wenn eine der folgenden Situationen bzw. Erkrankungen vorliegt oder früher vorlag bzw. sich während einer Schwangerschaft oder einer zurückliegenden Hormonbehandlung verschlechtert hat. Dies gilt auch für den Fall, dass eine der nachfolgend genannten Situationen oder Erkrankungen im Laufe der aktuellen Hormonsubstitutionstherapie mit ESTRAMON *conti* auftritt bzw. sich verschlechtert:

- Leiomyom (Uterusmyom) oder Endometriose
- Risikofaktoren für Thromboembolien (siehe unten)
- Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumoren, z. B. Auftreten von Mammakarzinom bei Verwandten 1. Grades
- Hypertonie
- Lebererkrankungen (z. B. Leberadenom)
- Diabetes mellitus mit oder ohne Beteiligung der Gefäße
- Cholelithiasis
- Migräne oder (schwere) Kopfschmerzen
- systemischer Lupus erythematoses
- 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 abubrechen:

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

Endometriumhyperplasie und -krebs

Bei Frauen mit einem intakten Uterus ist das Risiko für Endometriumhyperplasie und -karzinom bei längerfristiger Estrogen-Monotherapie erhöht. Der berichtete Anstieg des Risikos für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie schwankt zwischen einer zweifachen bis zu einer zwölffachen Zunahme, verglichen mit Frauen ohne HRT, abhängig von der Dauer der Anwendung und der Höhe der Estrogendosis (siehe Abschnitt 4.8). Nach Beendigung der Behandlung kann das Risiko für mindestens 10 Jahre erhöht bleiben.

Die zusätzliche zyklische Gabe eines Gestagens für die Dauer von mindestens 12 Tagen pro Monat bzw. pro 28-Tage-Zyklus oder die kontinuierliche kombinierte Estrogen-Gestagen-Behandlung von Frauen mit intaktem Uterus kompensiert das zusätzliche Risiko, das von der Estrogen-Monotherapie-HRT ausgeht.

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 unter Umständen eine Biopsie des Endometriums durchgeführt werden, um eine maligne Erkrankung des Endometriums auszuschließen.

Brustkrebs

Es gibt Belege für ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen, die eine kombinierte HRT mit Estrogen und Gestagen oder eine HRT nur mit Estrogen erhalten; dieses Risiko ist von der Dauer der HRT abhängig.

Kombinierte Therapie mit Estrogen und Gestagen

Im Rahmen der randomisierten placebokontrollierten Studie (Women's Health Initiative Study [WHI]) und einer Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien wurde gleichermaßen ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen festgestellt, die eine Kombination aus Estrogen und Gestagen als HRT einnehmen; dieses Risiko tritt nach ca. 3 (1-4) Jahren in Erscheinung (siehe Abschnitt 4.8).

Estrogen-Monotherapie:

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

Die Ergebnisse einer großen Metaanalyse haben gezeigt, dass nach Behandlungsende das erhöhte Risiko im Laufe der Zeit abnimmt und die Zeit bis zur Rückkehr auf das altersentsprechende Grundrisiko von der Dauer der vorherigen Anwendung der HRT abhängig ist. Wenn die HRT mehr als 5 Jahre lang angewendet wurde, kann das Risiko über einen Zeitraum von 10 Jahren oder länger andauern.

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

Ovarialkarzinom

Ovarialkarzinom ist viel seltener als Brustkrebs. Epidemiologische Erkenntnisse einer großen Metaanalyse 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 Anwendung einer kombinierten HRT vergleichbar oder geringfügig geringer ist (siehe Abschnitt 4.8).

Venöse Thromboembolie

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

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

Zu den allgemein anerkannten VTE-Risikofaktoren gehören die Anwendung von Estrogenen, ein höheres Alter, größere Operationen, längere Immobilisierung, erhebliches Übergewicht ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$), Schwangerschaft/Wochenbett, systemischer Lupus erythematosus (SLE) und Krebs. Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen bei VTE.

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

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

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

Sollte sich eine VTE nach Beginn der 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 (KHK)

Es gibt keine Hinweise aus randomisierten kontrollierten Studien, dass eine kombinierte HRT mit Estrogen und Gestagen oder eine Estrogen-Monotherapie Frauen vor einem Myokardinfarkt schützt, unabhängig davon, ob bei ihnen eine koronare Herzkrankheit vorliegt oder nicht.

Kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie

Das relative Risiko einer koronaren Herzkrankheit ist unter einer kombinierten HRT mit Estrogen und Gestagen geringfügig erhöht. Da das Ausgangsrisiko für eine koronare Herzkrankheit in hohem Maß altersabhängig ist, ist die Zahl der zusätzlich auftretenden Fälle, die auf die HRT aus Estrogen und Gestagen zurückgehen, bei prämenopausalen gesunden Frauen sehr gering. Die Zahl steigt jedoch mit zunehmendem Alter.

Estrogen-Monotherapie

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

Schlaganfall

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

Schwere anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen

In der Postmarketing-Phase wurden Fälle von anaphylaktischen/anaphylaktoiden Reaktionen berichtet, die zu jeder Zeit während der Therapie mit Estradiol auftreten können und die eine Notfallmedikation benötigen.

Hypothyreose

Patientinnen, die Schilddrüsenhormone einnehmen, sollten während der HRT regelmäßig ihre Schilddrüsenfunktion überwachen lassen, um sicherzustellen, dass die Schilddrüsenhormonwerte im zulässigen Bereich liegen.

Hepatitis C

In klinischen Studien mit dem Kombinationsregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin gegen das Hepatitis C-Virus (HCV) trat eine Erhöhung der ALT um mehr als das 5-Fache der oberen Norm (ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die Ethinylestradiol-haltige Arzneimittel, wie z. B. KOK, anwandten. Zudem wurden bei Behandlung mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Erhöhungen der ALT bei Anwenderinnen von Ethinylestradiol-haltigen Arzneimitteln wie KOK beobachtet. Bei Frauen, die Arzneimittel mit anderen Estrogenen als Ethinylestradiol, wie etwa Estradiol, und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin anwandten, war die Rate erhöhter ALT-Werte ähnlich wie bei jenen, die keinerlei Estrogene erhielten; aufgrund der begrenzten Anzahl an Frauen, die diese anderen Estrogene anwandten, ist dennoch Vorsicht bei der gleichzeitigen Gabe mit den folgenden Kombinationsregimen geboten: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin und mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir. Siehe Abschnitt 4.5.

Sonstige Erkrankungszustände

- Estrogene können eine Flüssigkeitsretention bewirken; daher müssen Patientinnen mit kardialen oder renalen Funktionsstörungen sorgfältig beobachtet werden.
- Exogene Estrogene können Symptome eines hereditären oder erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.
- Frauen mit vorbestehender Hypertriglyceridämie müssen während einer Estrogen- oder Hormonsubstitutionstherapie engmaschig überwacht werden, weil im Zusammenhang mit einer oralen 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 Globulins (TBG), wodurch es zu einem Anstieg des gesamten zirkulierenden Schilddrüsenhormons kommt, was anhand des proteingebundenen Iods (PBI), des T4-Spiegels (Säulen- oder Radioimmunassay) oder T3-Spiegels (Radioimmunassay) gemessen wird. Die T3-Harzaufnahme ist herabgesetzt, was einen TBG-Anstieg widerspiegelt. Die freien T4- und T3-Konzentrationen verändern sich nicht. Andere Bindungsproteine können im Serum erhöht sein, wie das kortikoidbindende Globulin (CBG) und das geschlechtshormonbindende Globulin (sex-hormone-binding globulin/SHBG), was zu einem Ansteigen der zirkulierenden Kortikosteroide bzw. Sexualhormone führt. Freie oder biologisch aktive Hormonkonzentrationen bleiben unverändert. Andere Plasmaproteine können erhöht sein (Angiotensinogen/Reninsubstrat, Alpha-1-Antitrypsin, Coeruloplasmin).
- Unter einer HRT verbessern sich die kognitiven Fähigkeiten nicht. Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für eine wahrscheinliche Demenz bei Frauen, die bei Beginn einer kontinuierlichen kombinierten HRT oder Estrogen-Monotherapie älter als 65 Jahre waren.
- Es ist bekannt, dass eine Kontaktsensibilisierung bei allen topischen Applikationen vorkommen kann. Obwohl es äußerst selten geschieht, sollen Frauen, die eine Kontaktsensibilisierung auf einen der Bestandteile des Pflasters entwickeln, davor gewarnt werden, dass eine schwere Überempfindlichkeitsreaktion entstehen kann, wenn sie sich weiter dem verursachenden Stoff aussetzen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der Metabolismus der Estrogene und Gestagene kann durch die gleichzeitige Anwendung von Substanzen verstärkt werden, die Arzneimittel-metabolisierende Enzyme, vor allem die Cytochrom-P450-Enzyme, induzieren; zu diesen Substanzen gehören Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) und Antiinfektiva (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz).

Ritonavir, Telaprevir und Nelfinavir haben, wenn sie zeitgleich mit Steroidhormonen angewandt werden, enzyminduzierende Eigenschaften, obwohl sie eigentlich als starke Enzymhemmer bekannt sind. Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können den Metabolismus der Estrogene und Gestagene induzieren.

Estradiol wird vorwiegend über CYP3A4 verstoffwechselt. Daher kann die gleichzeitige Verabreichung von CYP3A4-Inhibitoren wie Ketoconazol und Erythromycin zu einer erhöhten Estradiol-Exposition führen.

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

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

Die gleichzeitige Verabreichung von Ciclosporin führt, aufgrund des verringerten Metabolismus von Ciclosporin in der Leber, zu erhöhten Ciclosporin-, Kreatinin- und Transaminasen-Blutspiegeln.

Einige Labortests können durch eine Estrogentherapie beeinflusst werden, wie z. B. der Glucosetoleranztest oder der Schilddrüsenfunktionstest.

Sonstige Wechselwirkungen

Direkt wirkende antivirale Arzneimittel (DAAs) und Ethinylestradiol-haltige Arzneimittel wie KOK

In klinischen Studien mit dem Kombinationsregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin gegen HCV trat eine Erhöhung der ALT um mehr als das 5-Fache der oberen Norm (ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die Ethinylestradiol-haltige Arzneimittel, wie z. B. KOK, anwandten. Darüber hinaus wurden auch bei Patientinnen, die mit Glecaprevir/Piprentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir behandelt wurden, ALT-Erhöhungen bei Frauen beobachtet, die Ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie KOK einnahmen.

Direkt wirkende antivirale Arzneimittel (DAAs) und Arzneimittel, die andere Estrogene als Ethinylestradiol enthalten, wie z. B. Estradiol

Bei Frauen, die Arzneimittel mit anderen Estrogenen als Ethinylestradiol, wie etwa Estradiol, und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin anwandten, war die Rate erhöhter ALT-Werte ähnlich wie bei jenen, die keinerlei Estrogene erhielten; aufgrund der begrenzten Anzahl an Frauen, die diese anderen Estrogene anwandten, ist dennoch Vorsicht bei der gleichzeitigen Gabe mit den folgenden Kombinationsregimen geboten: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin und mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (siehe Abschnitt 4.4).

Auswirkung einer HRT mit Estrogenen auf andere Arzneimittel

Es hat sich gezeigt, dass bei gleichzeitiger Verabreichung Estrogen-haltige hormonale Kontrazeptiva die Plasmakonzentrationen von Lamotrigin aufgrund der Induktion der Lamotrigin-Glucuronidierung erheblich verringern. Dies kann die Kontrolle von Krampfanfällen beeinträchtigen. Obwohl die mögliche Wechselwirkung zwischen einer Hormonersatztherapie und Lamotrigin nicht untersucht wurde, ist davon auszugehen, dass eine ähnliche Wechselwirkung bei Frauen, die beide Arzneimittel zusammen einnehmen, besteht, die zu einer Verringerung der Anfallskontrolle führen kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

ESTRAMON *conti* ist in der Schwangerschaft nicht indiziert. Wenn es während der Behandlung mit ESTRAMON *conti* zu einer Schwangerschaft kommt, sollte die Behandlung sofort abgebrochen werden.

Die klinischen Daten aus einer begrenzten Zahl exponierter Schwangerschaften zeigen keine unerwünschten Wirkungen von Norethisteronacetat auf den Fetus.

Maskulinisierung von weiblichen Feten wurde bei Dosen beobachtet, die höher waren als die, die normalerweise in oralen Kontrazeptiva und im Rahmen einer HRT angewendet werden.

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

ESTRAMON *conti* ist in der Stillzeit nicht indiziert.

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

ESTRAMON *conti* hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten unter einer Behandlung mit ESTRAMON *conti* angegebenen Nebenwirkungen waren Brustspannen und -schmerzen, Reaktionen am Applikationsort, Dysmenorrhö, unregelmäßige Blutungen und Kopfschmerzen.

Die Nebenwirkungen sind im Folgenden nach Organsystemklasse und Häufigkeit aufgelistet.

Während der Behandlung mit ESTRAMON *conti* können folgende Nebenwirkungen auftreten:

Organsystem- klasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Häufigkeit nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Immunsystems				Hypersensibil ität		anaphylaktische Reaktion
Psychiatrische Erkrankungen		Depressionen* Nervosität*, Affektlabilität, Stimmungsschwankungen		Veränderung der Libido		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen*	Schwindel*, Schlaflosigkeit*	Migräne, Vertigo	Parästhesie		

Organsystem- klasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Häufigkeit nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Gefäßkrank- ungen			Blutdruckerhö- hung, Krampfadern	venöse Thromboemb- olie		
Erkrankungen des Gastrointestina- ltrakts		Übelkeit, Blähbauch*, Diarrhö*, Dyspepsie*, Blähungen, Bauchschmerzen	Erbrechen			
Leber- und Gallenerkrank- ungen				Erkrankungen der Gallenblase, Gallensteine	cholestatische Gelbsucht	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellg- ewebes	Reaktionen an der Applikationsstelle	Akne*, Hautaus- schlag, Pruritus*, trockene Haut, Erythem	Hautverfärbun- g			Alopezie
Skelettmuskula- tur-, Bindegewebs- und Knochenerkra- nkungen		Rückenschmerzen*, Schmerzen in den Extremitäten*		Myasthenie		
Erkrankungen der Geschlechtsorg- ane und der Brustdrüse	Brustschmerzen*, Spannungsgefühl in der Brust, Dysmenorrhö*, Störungen der Regelblutung*	Brustvergrößerung*, Menorrhagie*, Ausfluss*, unregelmäßige Vaginalblutung, Uteruskrämpfe, Vaginitis*, Endometriumhyper- plasie	Brustkrebs	Uterusleiomy- ome, Eileiterzysten , Zervixpolype- n		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichung sort		Schmerzen, Asthenie, periphere Ödeme*, Gewichtszunahme*				
Untersuchunge- n			Anstieg der Transaminase- n			
* Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Estrogen und Gestagen traten bei der niedrigsten Dosisstärke vergleichsweise weniger häufig auf. ** Berichte nach der Markteinführung						

Brustkrebs

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

Bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie ist die Erhöhung des Risikos geringer als bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten.

Die Höhe des Risikos ist abhängig von der Anwendungsdauer (siehe Abschnitt 4.4).

Es werden Abschätzungen des absoluten Risikos basierend auf den Ergebnissen der größten randomisierten, placebokontrollierten Studie (WHI-Studie) und der bislang größten Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien dargestellt:

Bislang größte Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien

Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger Anwendung bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

Alter zu Beginn der HRT (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Nichtanwenderinnen einer HRT über 5 Jahre (50–54 Jahre)*	Relatives Risiko	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 5 Jahren
HRT nur mit Estrogen			
50	13,3	1,2	2,7
Kombinierte Therapie mit Estrogen und Gestagen			
50	13,3	1,6	8,0

* bezogen auf Baseline-Inzidenzraten in England im Jahr 2015 bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

Hinweis: Da sich die Hintergrundinzidenz von Brustkrebs von EU-Land zu EU-Land unterscheidet, ändert sich die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.

Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 10-jähriger Anwendung bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

Alter zu Beginn der HRT (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Nichtanwenderinnen einer HRT über 10 Jahre (50–59 Jahre)*	Relatives Risiko	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 10 Jahren
HRT nur mit Estrogen			
50	26,6	1,3	7,1
Kombinierte Therapie mit Estrogen und Gestagen			
50	26,6	1,8	20,8

* bezogen auf die Ausgangs-Inzidenzraten in England im Jahr 2015 bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

Hinweis: Da sich die Hintergrundinzidenz von Brustkrebs von EU-Land zu EU-Land unterscheidet, ändert sich die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.

WHI-Studien in den USA – zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger HRT

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz bei 1.000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Relatives Risiko (95 % KI)	Zusätzliche Fälle bei 1.000 HRT-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren (95 % KI)
Estrogen-Monotherapie (CEE)			
50 – 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
Estrogen und Gestagen (CEE+MPA) #			
50 – 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)
# Bei Beschränkung der Auswertung auf Frauen, die vor der Studie keine HRT angewendet hatten, erschien das Risiko während der ersten 5 Behandlungsjahre nicht erhöht: Nach 5 Jahren war das Risiko höher als bei unbehandelten Frauen.			
* WHI-Studie bei Frauen ohne Uterus, die kein erhöhtes Brustkrebsrisiko zeigte			

Endometriumkarzinom

Postmenopausale Frauen mit intaktem Uterus

Ungefähr 5 von 1.000 Frauen mit intaktem Uterus, die keine HRT anwenden, entwickeln ein Endometriumkarzinom. Bei Frauen mit intaktem Uterus wird die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie nicht empfohlen, da diese das Risiko eines Endometriumkarzinoms erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

In Abhängigkeit von der Dauer der Estrogen-Monotherapie und der Estrogendosis lag das erhöhte Risiko eines 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]).

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 Metaanalyse 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.

Venöse 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- bis 3-Fache erhöht. Das Auftreten eines solchen Ereignisses ist während des ersten Behandlungsjahres wahrscheinlicher als in den Folgejahren der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4). Die diesbezüglichen Ergebnisse der WHI-Studien sind im folgenden Abschnitt dargestellt:

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

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

Koronare Herzkrankheit

Bei Anwenderinnen einer kombinierten Estrogen-Gestagen-HRT im Alter von über 60 Jahren ist das Risiko für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit leicht erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

Schlaganfall

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

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

Kombinierte WHI-Studien – zusätzliches Risiko für ischämischen Schlaganfall* nach 5-jähriger HRT

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placebo-Arm über 5 Jahre	Relatives Risiko (95 % KI)	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen über 5 Jahre
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)
* Es wurde nicht zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall unterschieden.			

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

- Erkrankungen der Gallenblase
- Erkrankungen der Haut- und des Unterhautzellgewebes: Chloasma, Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura
- wahrscheinliche Demenz bei Frauen im Alter von über 65 Jahren (siehe Abschnitt 4.4)
- trockene Augen
- Veränderungen in der Zusammensetzung der Tränenflüssigkeit

Partiell hydriertes Sojaöl (DAB) kann sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine signifikante Überdosierung ist aufgrund der Applikationsart unwahrscheinlich. Wenn Symptome einer Überdosierung auftreten, sollte das transdermale Pflaster entfernt werden. Symptome einer Überdosierung sind im Allgemeinen Brustspannen, Metrorrhagie, Übelkeit, Erbrechen, Schwellung im Bauch- oder Beckenraum, Angst, Reizbarkeit oder Flüssigkeitsretention. Blähungen, depressive Verstimmung, Müdigkeit, Akne und Hirsutismus können ebenfalls ein Symptom einer Überdosierung sein.

Diese Symptome verschwinden nach Entfernen des transdermalen Pflasters.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen
ATC-Code: G03FA01

Estradiol

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

Norethisteronacetat

Da Estrogene das Endometriumwachstum fördern, erhöht die ungehinderte Estrogengabe das Risiko von Endometriumhyperplasie und -karzinom. Die Zugabe eines Gestagens reduziert das estrogenbedingte Risiko einer Endometriumhyperplasie bei Frauen ohne Hysterektomie deutlich.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Linderung der durch Estrogenmangel verursachten Symptome und Beeinflussung der Blutungen

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

ESTRAMON conti 30/95 Mikrogramm/24 h

Amenorrhö (keine Blutung oder Schmierblutung) wurde bei 33,9 % der Frauen (etwa 90 % unbehandelt, im Median seit 2,4 Jahren postmenopausal) im 10.-12. Behandlungsmonat beobachtet. Die kumulative Amenorrhö-Rate stieg jedoch von 33,9 % in Zyklus 10 auf 40,2 % in Zyklus 12. Durchbruchblutungen oder Schmierblutungen traten bei 63,4 % der Frauen in den ersten 3 Monaten der Behandlung und bei 66,1 % im 10.-12. Behandlungsmonat auf.

ESTRAMON conti 40/130 Mikrogramm/24 h

Amenorrhö (keine Blutung oder Schmierblutung) wurde bei 47,1 % der Frauen (etwa 93 % unbehandelt, im Median seit 2,8 Jahren postmenopausal) im 10.-12. Behandlungsmonat beobachtet. Die kumulative Amenorrhö-Rate stieg jedoch von 47,1 % in Zyklus 10 auf 56,2 % in Zyklus 12. Durchbruchblutungen oder Schmierblutungen traten bei 53,3 % der Frauen in den ersten 3 Monaten der Behandlung und bei 52,9 % im 10.-12. Behandlungsmonat auf.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Estradiol

Resorption

Transdermal verabreichtes Estradiol umgeht den für oral verabreichte Estrogen-Produkte typischen *First-Pass*-Metabolismus.

Die Applikation von Estradiol/Norethisteronacetat erhöht die Estradiol-Serumspiegel und das Estron-Estradiol-Verhältnis bei postmenopausalen Frauen auf vergleichbare Werte wie bei prämenopausalen Frauen in der frühen bis mittleren Proliferationsphase. Diese Spiegel bleiben während der gesamten 3,5-tägigen Applikationszeit konstant.

Verteilung

Estradiol verteilt sich in vielen Körpergeweben und ist im Serum an Albumin (etwa 60-65 %) und sexualhormonbindendes Globulin (etwa 35-45 %) gebunden. Die Serumproteinfraktionen bleiben nach transdormaler Abgabe von Estradiol unverändert. Estradiol wird rasch aus dem systemischen Kreislauf entfernt. Nach intravenöser Verabreichung beträgt die Eliminationshalbwertszeit etwa 1 Stunde.

Biotransformation und Elimination

Estradiol wird in erster Linie zu dem pharmakologisch weniger aktiven Estron und dessen Konjugaten abgebaut. Estradiol, Estron und Estronsulfat werden ineinander umgewandelt und im Urin als Glucuronide und Sulfate ausgeschieden. Die Haut verstoffwechselt nur einen geringen Teil von Estradiol.

Linearität/Nicht-Linearität

ESTRAMON conti 30/95 Mikrogramm/24 h

In einer Studie mit wiederholter Applikation des Estradiol- und Norethisteron-Pflasters bei postmenopausalen Frauen betrug die durchschnittliche *Steady-State*-Serumkonzentration von Estradiol 21,2 pg/ml. Am Ende der Applikationsphase betrug die durchschnittliche Estradiol-Serumkonzentration etwa 15,8 pg/ml.

Nach wiederholter Applikation betrugen die *Steady-State*-Serumkonzentrationen $C_{\max}$ und $C_{\min}$ von Estradiol 32,7 pg/ml bzw. 11,1 pg/ml.

Das mittlere Estradiol/Estron-Verhältnis im Serum betrug nach wiederholter Applikation von Estradiol/Norethisteronacetat 0,86. Diese Werte entsprechen denen von Frauen mit intakten Ovarien vor der Menopause.

ESTRAMON conti 40/130 Mikrogramm/24 h

In einer Studie mit wiederholter Applikation des Estradiol- und Norethisteron-Pflasters bei postmenopausalen Frauen betrug die durchschnittliche *Steady-State*-Serumkonzentration von Estradiol 28,6 pg/ml. Am Ende der Applikationsphase betrug die durchschnittliche Estradiol-Serumkonzentration etwa 20,0 pg/ml.

Nach wiederholter Applikation betrugen die *Steady-State*-Serumkonzentrationen $C_{\max}$ und $C_{\min}$ von Estradiol 42,5 pg/ml bzw. 16,6 pg/ml.

Das mittlere Estradiol/Estron-Verhältnis im Serum betrug nach wiederholter Applikation von Estradiol/Norethisteronacetat 0,96. Diese Werte entsprechen denen von Frauen mit intakten Ovarien vor der Menopause.

Norethisteronacetat

Resorption

Norethisteronacetat wird schnell zu dem aktiven Gestagen Norethisteron hydrolysiert. Nach oraler Gabe durchläuft Norethisteron einen ausgeprägten *First-Pass*-Metabolismus, der seine Bioverfügbarkeit verringert. Die transdermale Abgabe von Norethisteronacetat führt zu einem konstanten und effektiven Norethisteron-Spiegel im systemischen Kreislauf.

Verteilung

Norethisteron verteilt sich in vielen Körpergeweben und ist im Serum an Albumin (etwa 61 %) und sexualhormonbindendes Globulin (etwa 36 %) gebunden. Die Eliminationshalbwertszeit nach oraler Gabe beträgt etwa 6 bis 12 Stunden und verändert sich auch nach einer Langzeittherapie nicht.

Biotransformation

Norethisteron wird hauptsächlich in der Leber durch Reduktion der alpha-, beta-ungesättigten Ketongruppe in Ring A des Moleküls metabolisiert. Von den vier möglichen Tetrahydrosteroiden ist das 5-beta-, 3-alpha-Hydroxy-Derivat der Hauptmetabolit.

Elimination

Diese Verbindungen werden hauptsächlich im Urin und in den Fäzes als Sulfat- und Glucuronidkonjugate ausgeschieden.

Linearität/Nicht-Linearität

ESTRAMON conti 30/95 Mikrogramm/24 h

In einer Studie mit wiederholter Applikation des Estradiol- und Norethisteron-Pflasters bei postmenopausalen Frauen betrug die durchschnittliche *Steady-State*-Serumkonzentration von Norethisteron 261,8 pg/ml. Diese Spiegel blieben während der gesamten Applikationszeit von 3,5 Tagen konstant. Am Ende der Applikationsphase betrug die durchschnittliche Norethisteron-Serumkonzentration etwa 211 pg/ml.

Nach wiederholter Applikation betrugen die *Steady-State*-Serumkonzentrationen $C_{\max}$ und $C_{\min}$ von Norethisteron 341 pg/ml bzw. 162 pg/ml.

ESTRAMON conti 40/130 Mikrogramm/24 h

In einer Studie mit wiederholter Applikation des Estradiol- und Norethisteron-Pflasters bei postmenopausalen Frauen betrug die durchschnittliche *Steady-State*-Serumkonzentration von Norethisteron 344 pg/ml. Diese Spiegel blieben während der gesamten Applikationszeit von 3,5 Tagen konstant. Am Ende der Applikationsphase betrug die durchschnittliche Norethisteron-Serumkonzentration etwa 277 pg/ml.

Nach wiederholter Applikation betrugen die *Steady-State*-Serumkonzentrationen $C_{\max}$ und $C_{\min}$ von Norethisteron 449 pg/ml bzw. 231 pg/ml.

Die minimalen Schwankungen der Serumkonzentrationen von Estradiol und Norethisteronacetat belegen die konstante Abgabe von Estradiol und Norethisteron. Nach wiederholter Applikation wurde im Blutkreislauf keine Kumulation von Estradiol und Norethisteronacetat beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das Toxizitätsprofil von Estradiol und Norethisteron ist gut bekannt. Bei bestimmten Tierarten erhöht die langzeitige, kontinuierliche Gabe natürlicher und synthetischer Estrogene die Häufigkeit von Karzinomen der Brust, der Gebärmutter, des Gebärmutterhalses, der Vagina, der Hoden und der Leber sowie von Tumoren der Hypophyse und Lymphe. Die langzeitige, kontinuierliche Gabe von Norethisteron erhöht bei bestimmten weiblichen Tierarten die Häufigkeit von Tumoren der Hypophyse und der Eierstöcke sowie bei männlichen Tieren die Häufigkeit von Tumoren der Leber und der Brust. Beide Wirkstoffe führten in präklinischen Toxizitätsstudien zur Reproduktion zu Nebenwirkungen, insbesondere embryotoxische Wirkungen und Entwicklungsanomalien im Urogenitaltrakt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Trägerfolie:

- Polyester o.w.A

Selbstklebende Matrixschicht:

- Poly[(2-ethylhexyl)acrylat-co-methylacrylat-co-acrylsäure-co-(2,3-epoxypropyl)methacrylat] (62:32:5,7:0,03)
- Vitamin-E-Präparat (bestehend aus: *RRR*-alpha-Tocopherol, partiell hydrierte Pflanzenöle [Hauptbestandteil Sojaöl])

Abziehbare Schutzfolie:

- Polyester, silikonisiert

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

ESTRAMON *conti* 30/95 Mikrogramm/24 h

Die Pflaster sind einzeln in orangefarbene Beutel in einer Schachtel verpackt.

ESTRAMON *conti* 40/130 Mikrogramm/24 h

Die Pflaster sind einzeln in hellblaue Beutel in einer Schachtel verpackt.

Das Pflaster ist auf der Seite der arzneimittelhaltigen Klebematrix mit silikonisierter Polyesterfolie bedeckt.

Der Beutel besteht aus (von der äußeren zur inneren Schicht): Papier, Polyethylenfolie, Aluminiumfolie, Polyethylenfolie und einer daran angebrachten Polypropylenschicht mit feuchtigkeits- und sauerstoffabsorbierenden Eigenschaften.

Packungsgrößen:

8 und 24 Pflaster

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Entsorgung benutzter und unbenutzter Pflaster

Benutzte Pflaster sind sorgfältig zu entsorgen. Das Pflaster beinhaltet nach Gebrauch noch immer beträchtliche Mengen an wirksamen Bestandteilen. Die in den Pflastern verbleibenden Hormone können die Umwelt schädigen, wenn sie in das Grundwasser gelangen. Deshalb müssen benutzte Pflaster mit der Klebeseite nach innen zusammengefaltet werden. Alle benutzten oder unbenutzten Pflaster müssen für Kinder unzugänglich und entsprechend den lokalen Anforderungen entsorgt oder in die Apotheke zurückgebracht werden. Zum Schutz der Umwelt dürfen benutzte Pflaster nicht in der Toilette hinuntergespült oder in Abwassersystemen beseitigt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

ESTRAMON conti 30/95 Mikrogramm/24 h
70878.00.00

ESTRAMON conti 40/130 Mikrogramm/24 h
70879.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen: 30. März 2009
Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 03. Dezember 2014

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig