

### 1. Bezeichnung des Arzneimittels

Fem7® – 50 µg, 50 Mikrogramm/24 Stunden, Transdermales Pflaster

### 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jedes Pflaster enthält 1,5 mg Estradiol-Hemihydrat. Die Größe des Pflasters ist 15 cm<sup>2</sup> und die Wirkstofffreisetzung beträgt 50 Mikrogramm Estradiol in 24 Stunden.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. Darreichungsform

Transdermales Pflaster

Achteckiges, transparentes, flexibles, transdermales Matrix-Pflaster mit abgerundeten Ecken, befestigt an einer etwas größeren, abziehbaren Schutzfolie.

### 4. Klinische Angaben

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei Estrogenmangelsymptomen nach der Menopause.

Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen. (Siehe auch Abschnitt 4.4)

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

#### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Fem7 – 50 µg ist ein Pflaster zur Estrogen-Monotherapie, das im Rahmen einer kontinuierlichen Behandlung einmal wöchentlich auf die Haut aufgeklebt wird, d.h. jedes Pflaster wird nach 7 Tagen durch ein neues Pflaster ersetzt.

Bei Frauen mit intaktem Uterus ist der Zusatz eines Gestagens über mindestens 12–14 Tage pro Monat bzw. pro 28-Tage-Zyklus erforderlich, um einer durch Estrogen induzierten endometrialen Hyperplasie vorzubeugen. Für weitere Informationen siehe auch Abschnitt 4.4 („Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung – Endometriumhyperplasie“).

Außer bei einer vorangegangenen Diagnose einer Endometriose wird die zusätzliche Gabe eines Gestagens bei hysterektomierten Frauen nicht empfohlen.

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).

Hysterektomierte Frauen, die noch keine HRT erhalten haben oder von einer anderen HRT wechseln, können jederzeit mit der Anwendung von Fem7 – 50 µg beginnen. Das gleiche gilt für nicht-hysterektomierte Frauen, die noch keine HRT erhalten haben, oder die von einer kontinuierlich kombinierten HRT wechseln.

Bei nicht-hysterektomierten Frauen, die von einer sequenziellen HRT wechseln, sollte die Behandlung mit Fem7 – 50 µg nach Beendigung des vorangegangenen Behandlungszyklus beginnen.

Die Stelle, auf die das Pflaster aufgeklebt wird, sollte bei jedem neuen Pflaster gewechselt werden. Es wird empfohlen, Applikationsorte unterhalb der Taille, wo sich die Haut wenig faltet, zu wählen (z. B. obere Gesäßregion, Hüfte, Bauch). Fem7 – 50 µg darf weder auf die Brüste noch in der Nähe der Brüste aufgeklebt werden. Die gewählte Hautstelle sollte sauber, trocken, gesund und intakt sein. Das Pflaster sollte aufgeklebt werden, sobald es aus der Hülle herausgenommen wurde.

Das Pflaster wird aufgeklebt, indem man beide Hälften der Schutzfolie entfernt und es dann für mindestens 30 Sekunden auf die Haut aufdrückt (die Wärme ist für die Entfaltung der maximalen Haftwirkung erforderlich).

Sollte sich ein Pflaster vorzeitig (vor Ablauf von sieben Tagen) teilweise oder vollständig von der Haut lösen, sollte es entfernt und durch ein neues Pflaster ersetzt werden. Zur Verbesserung der Therapiecompliance wird empfohlen, dass die Patientin den späteren Pflasterwechsel wieder am gewohnten Tag vornimmt. Dies wird ebenso für den Fall angeraten, dass die Patientin den Wechsel des Pflasters am vorgesehenen Tag vergisst. Das Vergessen eines Pflasters kann die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Durchbruchblutung oder Schmierblutung erhöhen.

#### 4.3 Gegenanzeigen

- bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht
- estrogenabhängiger maligner Tumor bzw. ein entsprechender Verdacht (z. B. Endometriumkarzinom)
- nicht abgeklärte Blutung im Genitalbereich
- unbehandelte Endometriumhyperplasie
- frühere oder bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (v. a. 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 Erkrankung (v. a. Angina pectoris, Myokardinfarkt)
- akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die relevanten Leberenzym-Werte nicht normalisiert haben
- bekannte Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile
- Porphyrie

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

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

Eine HRT sollte nur so lange fortgeführt werden, wie der Nutzen die Risiken überwiegt.

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

#### Medizinische Untersuchung/Kontrolluntersuchungen

Vor Beginn bzw. Wiederaufnahme einer Hormonsubstitutionstherapie ist eine vollständige Eigen- und Familienanamnese der Patientin zu erheben. Die körperliche Untersuchung (einschließlich Unterleib und Brust) sollte sich an diesen Anamnesen sowie den Kontraindikationen und Warnhinweisen orientieren. Während der Behandlung werden regelmäßige Kontrolluntersuchungen empfohlen, die sich in Häufigkeit und Art nach der individuellen Risikosituation der Frau richten. Die Frauen sollten darüber aufgeklärt werden, welche Veränderungen der Brüste sie dem Arzt mitteilen müssen (siehe „Brustkrebs“ weiter unten). Die Untersuchungen, einschließlich geeigneter bildgebender Verfahren wie z. B. 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. Es sollte in Betracht gezogen werden, dass diese Situationen im Laufe der aktuellen Hormonsubstitutionstherapie mit Fem7 – 50 µg erneut auftreten oder sich verschlechtern können, im Besonderen:

- Leiomyom (Uterusmyom) oder Endometriose
- Risikofaktoren für Thromboembolien (siehe unten)
- Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumore, z. B. Auftreten von Mammakarzinom bei Verwandten 1. Grades
- Hypertonie
- Lebererkrankungen (z. B. Leberadenom)
- Diabetes mellitus mit oder ohne Beteiligung der Gefäße
- Cholelithiasis
- Migräne oder (schwere) Kopfschmerzen
- Systemischer Lupus erythematoses (SLE)
- Endometriumhyperplasie in der Vorgeschichte (siehe unten)
- Epilepsie
- Asthma
- Otosklerose

#### Gründe für einen sofortigen Therapieabbruch

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

- Ikterus oder Verschlechterung der Leberfunktion
- Signifikante Erhöhung des Blutdrucks

- Einsetzen migräneartiger Kopfschmerzen
- Schwangerschaft

### Endometriumhyperplasie und Endometriumkarzinom

- Bei Frauen mit intaktem Uterus ist bei einer längerfristigen Estrogen-Monotherapie das Risiko für Endometriumhyperplasie und -karzinom erhöht. In Abhängigkeit von der Behandlungsdauer und der Estrogendosis erhöht sich das Endometriumkarzinomrisiko bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie um den Faktor 2 bis 12 gegenüber Nicht-Anwenderinnen (siehe Abschnitt 4.8). Nach Beendigung der Therapie 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 kontinuierlich kombinierte Estrogen-Gestagen-Behandlung von Frauen mit intaktem Uterus kompensiert das zusätzliche Risiko, das von der Estrogen-Monotherapie 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 u. U. eine Biopsie des Endometriums durchgeführt werden, um eine bösartige Entartung des Endometriums auszuschließen.
- Ungehinderte Estrogenstimulation kann zu einer prä-malignen oder malignen Transformation residueller Endometrioseherde führen. Daher sollte in Betracht gezogen werden, in den Fällen ein Gestagen zusätzlich zur Estrogensubstitutionstherapie zu geben, in denen auf Grund einer Endometriose eine Hysterektomie vorgenommen wurde und bei denen eine residuale Endometriose vorliegt.

### Brustkrebs

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

### Kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie

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

### Estrogen-Monotherapie

- Die WHI-Studie zeigte kein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei hysterektomierten Frauen unter einer Estrogen-Monotherapie. Beobachtungsstudien haben unter einer Estrogen-Monotherapie meist ein geringfügig erhöhtes Risiko für eine Brustkrebsdiagnose gezeigt, das jedoch wesentlich niedriger war als das Risiko

bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationen (siehe Abschnitt 4.8).

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

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

### Ovarialkarzinom

Das Ovarialkarzinom ist viel seltener als Brustkrebs. Die Langzeitanwendung (mindestens 5–10 Jahre) von Estrogen-Mononarzneimitteln zur Hormonsubstitutionstherapie ist mit einem leicht erhöhten Ovarialkarzinom-Risiko verbunden (siehe Abschnitt 4.8). Einige Studien einschließlich der WHI-Studie deuten darauf hin, dass das entsprechende Risiko unter der Langzeitanwendung einer kombinierten HRT vergleichbar oder geringfügig niedriger ist (siehe Abschnitt 4.8).

### Venöse Thromboembolie

- Eine Hormonsubstitutionstherapie ist mit einem 1,3- bis 3-fach erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) verbunden, v. a. 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 (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), Schwangerschaft/Wochenbett, systemischer Lupus erythematoses (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 getroffen werden. Bei längerer Immobilisierung nach einer elektiven Operation wird empfohlen, die HRT 4 bis 6 Wochen vor dem Eingriff auszusetzen. Die Behandlung sollte erst dann wieder aufgenommen werden, wenn die Frau wieder vollständig mobilisiert ist.
- Bei Frauen ohne VTE in der Vorgeschichte, aber mit Verwandten ersten Grades, die bereits in jungen Jahren an VTE erkrankten, kann ein Thrombophilie-Screening in Erwägung gezogen werden. Vorher sollte die Patientin eingehend über die begrenzte Aussagekraft dieses Verfahrens beraten werden (es wird nur ein Teil der Defekte identifiziert, die zu einer Thrombophilie führen). Wird ein thrombophiler Defekt festgestellt und sind außerdem Thrombosen bei Verwandten bekannt oder ist der festgestellte Defekt schwerwiegend (z. B. Antithrombin-,

Protein-S- und/oder Protein-C-Mangel oder eine Kombination von Defekten), so ist eine HRT kontraindiziert.

- Bei Patientinnen unter einer dauerhaften Behandlung mit Antikoagulantien sollte vor der Anwendung einer HRT das Risiko-Nutzen-Verhältnis sorgfältig abgewogen werden.
- 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 einem Arzt aufnehmen müssen, wenn sie mögliche Symptome einer Thromboembolie bemerken (insbesondere schmerzhafte Schwellung eines Beins, plötzlicher Schmerz im Brustkorb, Atemnot).

### Koronare Herzkrankheit

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

### Kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie:

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

### Estrogen-Monotherapie:

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

### Ischämischer 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).

### Sonstige Erkrankungszustände

- Estrogene können eine Flüssigkeitsretention bewirken; daher müssen Patientinnen mit kardialen oder renalen Funktionsstörungen sorgfältig beobachtet werden.
- Frauen mit vorbestehender Hypertriglyceridämie müssen während einer Estrogen- oder Hormonsubstitutionstherapie engmaschig überwacht werden, weil im Zusammenhang mit einer Estrogentherapie unter derartigen Umständen von seltenen Fällen eines starken Triglyzeridanstiegs 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 protein-gebundenen Jods (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 kontinuierlich kombinierten HRT oder einer Estrogen-Monotherapie älter als 65 Jahre waren.

#### 4.5 Wechselwirkungen

- Der Metabolismus der Estrogene kann durch die gleichzeitige Anwendung von Substanzen verstärkt werden, die Arzneimittel-metabolisierende Enzyme, vor allem die Cytochrom-P450-Enzyme, induzieren. Zu diesen Substanzen gehören Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) und Antiinfektiva (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz).
- Ritonavir und Nelfinavir haben, wenn sie zeitgleich mit Steroidhormonen angewandt werden, enzyminduzierende Eigenschaften, obwohl sie eigentlich als starke Enzymhemmer bekannt sind.

- Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können den Metabolismus der Estrogene induzieren.
- Bei der transdermalen Anwendung wird der First-Pass-Effekt in der Leber umgangen, so dass transdermal angewandte Estrogene möglicherweise weniger stark als oral gegebene Hormone durch Enzyminduktoren beeinträchtigt werden.
- Klinisch kann ein erhöhter Estrogenmetabolismus zu einer verminderten Wirkung dieses Hormones und zu Veränderungen des uterinen Blutungsmusters führen.

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft:

Fem7 – 50 µg ist in der Schwangerschaft nicht indiziert. Wenn es während der Behandlung mit Fem7 – 50 µg zur Schwangerschaft kommt, sollte die Therapie sofort abgebrochen werden.

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

##### Stillzeit:

Fem7 – 50 µg ist in der Stillzeit nicht indiziert.

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

Aus der klinischen Erfahrung mit der Estrogen-therapie gibt es keine Hinweise darauf, dass Fem7 – 50 µg die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen könnte.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien am häufigsten genannten Nebenwirkungen (> 10 %) während

der Behandlung mit Fem7 – 50 µg waren lokale Reaktionen an der Applikationsstelle, z. B. Pruritus, Erythem, Ekzem, Urtikaria, Ödeme und Veränderungen der Hautpigmentierung. Dies waren meist leichte Hautreaktionen, die normalerweise 2–3 Tage nach Entfernung des Pflasters verschwanden. Derartige Reaktionen werden häufig bei transdermalen Estrogen-Substitutionstherapie beobachtet.

*Alle unerwünschten Ereignisse, die als arzneimittelbedingt gewertet wurden und während klinischer Studien der Phase III (> 500 Patientinnen) und der Phase IV (> 10.000 Patientinnen) oder aus Spontanmeldungen und Literatur ermittelt wurden, sind in der Tabelle 1 zusammengefasst.*

##### Brustkrebs

- Bei Frauen, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie über mehr als 5 Jahre durchgeführt hatten, war das Risiko für eine Brustkrebsdiagnose bis zu 2-fach erhöht.
- Bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie ist das erhöhte Risiko deutlich geringer als bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten.
- Die Höhe des Risikos ist abhängig von der Anwendungsdauer (siehe Abschnitt 4.4).
- Die Ergebnisse der größten randomisierten, placebokontrollierten Studie (WHI-Studie) und der größten epidemiologischen Studie (MWS) sind in den Tabellen 2 und 3 auf Seite 4 nachfolgend dargestellt.

##### Endometriumkarzinom

Postmenopausale Frauen mit intaktem Uterus

Ungefähr 5 von 1.000 Frauen mit intaktem Uterus, die keine HRT anwenden, entwickeln ein Endometriumkarzinom.

Tabelle 1

Systemorganklasse	Häufig ≥ 1/100; < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000; < 1/100	Selten ≥ 1/10.000; < 1/1.000
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Haarveränderungen, gesteigertes Schwitzen	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Gelenkschmerzen, Wadenkrämpfe	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel, Parästhesien, Migräne	
Psychiatrische Erkrankungen		Angst, gesteigerter Appetit, Depression, Schlafstörungen, Nervosität	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Dyspepsie, abdominale Schmerzen, Erbrechen	
Herzerkrankungen		Thorakalschmerzen	
Gefäßerkrankungen		Veränderungen des Blutdruckes, Venenerkrankungen	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustbeschwerden (z. B. Mastalgie, Mastopathien, Empfindlichkeit der Brüste, Vergrößerung der Brüste)	vaginaler Ausfluss, Durchbruchblutungen	Größenzunahme von Myomen
Allgemeine Erkrankungen		Ödeme, Müdigkeit, Gewichtsveränderungen	

Tabelle 2

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

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

<sup>#</sup> Relatives Risiko insgesamt. Das relative Risiko ist nicht konstant, sondern steigt mit zunehmender Anwendungsdauer.

Hinweis: Da die Grundinzidenzen für Brustkrebs in den EU-Ländern unterschiedlich sind, variiert auch entsprechend die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle.

<sup>a</sup> Ermittelt aus Angaben für die Grundinzidenz in Industrienationen

Tabelle 3

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

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz bei 1.000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Relatives Risiko (95 % KI)	Zusätzliche Fälle bei 1.000 HRT-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren (95 % KI)
Estrogen-Monotherapie (CEE)			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	–4 (–6–0) <sup>b</sup>
Estrogen & Gestagen (CEE + MPA) <sup>†</sup>			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)

<sup>†</sup> Bei Beschränkung der Auswertung auf Frauen, die vor der Studie keine HRT angewendet hatten, erschien das Risiko während der ersten 5 Behandlungsjahre nicht erhöht; nach 5 Jahren war das Risiko höher als bei unbehandelten Frauen.

<sup>b</sup> WHI-Monostudie bei Frauen ohne Uterus, die kein erhöhtes Brustkrebsrisiko zeigte.

Tabelle 4

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

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Relatives Risiko (95 % KI)	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 5 Jahren
Orale Estrogen-Monotherapie <sup>c</sup>			
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)

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

Tabelle 5

**Zusammengefasste Zahlen aus beiden WHI-Studienarmen – zusätzliches Risiko für Schlaganfall<sup>d</sup> 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)

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

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 (0,8–1,2)).

**Ovarialkarzinom**

Langzeitanwendung von Estrogen-Monoarzneimitteln und von Estrogen-Gestagen-Kombinationsarzneimitteln zur HRT ist mit einem geringfügig erhöhten Ovarialkarzinom-Risiko verbunden. In der Million Women Study ergab sich nach 5 Jahren HRT ein zusätzlicher Fall pro 2.500 Anwenderinnen.

**Venöse Thromboembolien**

Das Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie (VTE), z. B. einer Thrombose der tiefen Bein- bzw. Beckenvenen oder einer Lungenembolie, ist bei einer HRT um das 1,3- bis 3-fache erhöht. Ein solches Ereignis ist während des ersten Behandlungsjahres wahrscheinlicher als in den Folgejahren der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4). Die diesbezüglichen Ergebnisse der WHI-Studien sind in Tabelle 4 dargestellt.

**Koronare Herzkrankheit**

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

**Schlaganfall**

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

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

Siehe Tabelle 5

**Weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die in Zusammenhang mit einer kombinierten Behandlung aus Estrogen und Gestagen berichtet wurden**

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

**Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

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



Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)

anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Eine bedeutsame Überdosierung ist auf Grund der Anwendungsweise unwahrscheinlich.

Sollte eine Überdosierung auftreten, ist nur eine Entfernung des Pflasters notwendig.

### 5. Pharmakologische Angaben

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

ATC-Code: G03CA03  
Estrogene

Der Wirkstoff, synthetisches 17β-Estradiol, ist chemisch und biologisch mit dem körpereigenen humanen Estradiol identisch, substituiert den Verlust der Estrogenproduktion bei menopausalen Frauen und mindert die damit verbundenen Beschwerden. Estrogene beugen dem Verlust an Knochenmasse nach der Menopause oder nach der Ovariectomie vor.

#### Angaben zu den klinischen Studien:

- Linderung der durch den Estrogenmangel verursachten Symptome und Beeinflussung der Blutungen:  
Eine Linderung der Wechseljahresbeschwerden wurde in den ersten Wochen der Behandlung erreicht. Bei nicht-hysterektomierten Frauen ist das Blutungsmuster von Typ und Dosis des Gestagens und dessen Anwendungsdauer in der Kombination mit Fem7 – 50 µg abhängig.
- Osteoporoseprävention:  
Estrogenmangel in der Menopause geht mit einem erhöhten Knochenumsatz und einem Verlust an Knochenmasse einher. Die Wirkung von Estrogenen auf die Knochendichte ist dosisabhängig. Der Schutz ist offenbar so lange wirksam, wie die Behandlung fortgesetzt wird. Nach Beendigung der HRT ist der Verlust an Knochenmasse dem unbehandelten Frauen vergleichbar.  
Aus der WHI-Studie und Metaanalysen weiterer Studien geht hervor, dass die aktuelle Anwendung einer HRT, allein oder in Kombination mit einem Gestagen, bei überwiegend gesunden Frauen das Risiko von Hüft-, Wirbelkörper- oder sonstigen osteoporotischen Frakturen reduziert. Eine HRT könnte auch Frakturen bei Frauen mit geringer Knochendichte und/oder nachgewiesener Osteoporose vorbeugen, hierfür liegen jedoch nur begrenzte Erkenntnisse vor.

#### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach der Applikation des Estradiol enthaltenden transdermalen Systems werden therapeutische Konzentrationen von Estradiol innerhalb von 3 Stunden erreicht und über die gesamte Applikationsdauer (7 Tage) des transdermalen Systems aufrechterhalten.

Die Plasma-Spitzenkonzentrationen ( $C_{max}$ ) liegen zwischen 59 und 155 pg/ml (am Ausgangswert korrigiertes geometrisches Mittel 92 pg/ml) und die  $AUC_{0-168h}$ -Werte lagen zwischen 2.478 und 10.694 h\*pg/ml (am Ausgangswert korrigiertes geometrisches Mittel 5.188 h\*pg/ml). Die mittlere Plasmakonzentration ( $C_{av}$ ) beträgt 42 pg/ml (Range: 20 bis 145 pg/ml), und die Konzentration vor Applikation des neuen Pflasters ( $C_{min}$ ) beträgt im Mittel 29 pg/ml. Nach Entfernung des transdermalen Systems kehren die Estradiol-Konzentrationen innerhalb von 12 Stunden zu den Ausgangswerten vor Behandlungsbeginn zurück (unter 10 pg/ml).

Durch die transdermale Applikation von Fem7 – 50 µg gibt es keinen First-Pass-Effekt, und der Wirkstoff Estradiol erreicht das Blut direkt in unveränderter Form und physiologischen Konzentrationen. Durch die Anwendung von Fem7 – 50 µg erreicht die Estradiol-Konzentration einen vergleichbaren Wert zur Konzentration während der frühen bis mittleren Follikelphase.

Hauptmetabolisierungsort für Estradiol ist die Leber. Die primären Metaboliten sind Estron und Estriol sowie ihre Konjugate (als Glucuronide und Sulfate). Estradiol wird über den Harn hauptsächlich in der Form des Glucuronides und Sulfates ausgeschieden. Die Ausscheidung über den Urin geht innerhalb von 24 Stunden nach Entfernung des Pflasters auf das Niveau vor Beginn der Therapie zurück.

#### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierexperimentelle Studien mit Estradiol zeigten die zu erwartenden estrogenen Effekte. Es liegen keine weiteren für den verschreibenden Arzt relevanten präklinischen Daten vor, die über die bereits in anderen Abschnitten der Fachinformation enthaltenen Informationen hinausgehen (siehe vor allem Abschnitt 4.6).

### 6. Pharmazeutische Angaben

#### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Trägerfolie:  
Transparente Poly(ethylenterephthalat) (PET) Folie  
  
Klebmatrix:  
Poly(isopren-co-styrol)  
Hydrierter Kolophoniumglycerolester  
  
Schutzfolie:  
transparente silikonisierte Poly(ethylenterephthalat) (PET) Folie

#### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

#### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

#### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jedes Pflaster ist einzeln in einem laminierten Siegelbeutel (Primärverpackung) ver-

packt. Dieser besteht aus lebensmittelgerechtem Papier, Polyethylen, Aluminium und Ethylen-Copolymer.

Originalpackungen mit:

- 4 Pflastern
- 12 Pflastern

Unverkäufliches Muster mit:

- 4 Pflastern

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

Nach der Entnahme aus dem Beutel wird die eine Hälfte der zweigeteilten Schutzfolie abgezogen. Die Klebefläche des Pflasters sollte dabei nicht mit den Fingern berührt werden.

Das Pflaster wird z.B. auf die obere linke oder rechte Gesäßpartie auf eine saubere und trockene Hautstelle geklebt. Dann wird die zweite Hälfte der Schutzfolie entfernt und die Klebefläche angelegt. Das aufgeklebte Pflaster soll mit der Handfläche für mindestens 30 Sekunden auf die Haut gedrückt werden, um eine optimale Haftwirkung zu erzielen.

Es wird empfohlen, das Pflaster auf eine saubere, trockene und unverletzte Hautstelle im Bereich des Körperstammes unterhalb der Taille zu kleben. Fem7 – 50 µg darf weder auf die Brüste noch in der Nähe der Brüste aufgeklebt werden.

Gebrauchte Pflaster sollten mit den Klebeflächen zusammengeklebt und mit dem Hausmüll entsorgt werden.

### 7. Inhaber der Zulassung

Mylan Healthcare GmbH  
Freundallee 9A  
30173 Hannover  
Tel.-Nr.: 05 11/6750 24 00  
Fax-Nr.: 05 11/6750 31 20  
E-Mail: [mylan.healthcare@mylan.com](mailto:mylan.healthcare@mylan.com)

### 8. Zulassungsnummer

40004.00.00

### 9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

01.07.1997/06.07.2012

### 10. Stand der Information

05/2015

### 11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt