

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

ESTRAMON UNO 50 µg/24 Stunden, Transdermales Pflaster
ESTRAMON UNO 75 µg/24 Stunden, Transdermales Pflaster
ESTRAMON UNO 100 µg/24 Stunden, Transdermales Pflaster

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

ESTRAMON UNO 50

1 transdermales Pflaster (Matrixsystem) mit 20 cm² enthält:
4,13 mg Estradiol-Hemihydrat entsprechend 4 mg Estradiol.
Durchschnittliche Estradiolfreisetzung pro Tag: 50 Mikrogramm

ESTRAMON UNO 75

1 transdermales Pflaster (Matrixsystem) mit 30 cm² enthält:
6,198 mg Estradiol-Hemihydrat entsprechend 6 mg Estradiol.
Durchschnittliche Estradiolfreisetzung pro Tag: 75 Mikrogramm

ESTRAMON UNO 100

1 transdermales Pflaster (Matrixsystem) mit 40 cm² enthält:
8,26 mg Estradiol-Hemihydrat entsprechend 8 mg Estradiol.
Durchschnittliche Estradiolfreisetzung pro Tag: 100 Mikrogramm

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Sojaöl (Ph.Eur.)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Transdermales Pflaster

Transparentes ovales Pflaster, bestehend aus einer geschlitzten Schutzfolie (vor Anwendung des Pflasters zu entfernen) und zwei funktionellen Schichten: einer estradiolhaltigen selbstklebenden Matrixschicht und einer wasserundurchlässigen Trägerfolie.

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.

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 Jahre vor.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Das transdermale Pflaster wird 1-mal wöchentlich, d. h. alle 7 Tage, gewechselt.

Estrogenmangelsymptome

ESTRAMON UNO ist in 3 Stärken verfügbar: 50, 75 und 100. 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).

Abhängig vom klinischen Ansprechen kann die Dosis an die individuellen Bedürfnisse der Patientin angepasst werden. Wenn sich nach 3 Monaten Behandlung die Symptome nicht ausreichend gebessert haben, kann die Dosis erhöht werden. Wenn sich Symptome einer Überdosierung zeigen (z. B. Brustspannen), muss die Dosis vermindert werden.

Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen

Dafür ist ESTRAMON UNO in 3 Stärken verfügbar: 50, 75 und 100. Die Behandlung muss mit einem Pflaster Estradiol 50 µg/24 Stunden begonnen werden.

Dosisanpassungen können unter Verwendung von Estradiol 50, - 75 und - 100 µg/24 Stunden Pflastern erfolgen.

Allgemeine Hinweise

ESTRAMON UNO kann sowohl zyklisch als auch kontinuierlich angewendet werden.

Bei Frauen mit einem intakten Uterus muss unabhängig vom gewählten Regime der Estrogenbehandlung mit einem Gestagen, das für die Anwendung mit einem Estrogen zugelassen ist, über mindestens 12-14 Tage pro 28-tägigem Zyklus kombiniert werden, um eine Estrogen-induzierte Endometriumhyperplasie weitgehend zu reduzieren. Bei hysterektomierten Frauen wird der Zusatz eines Gestagens nicht empfohlen, außer in Fällen, in denen eine Endometriose diagnostiziert wurde.

Varianten der Estrogenmonotherapie bzw. kombinierten Estrogen/Gestagentherapie

Zyklisch bzw. zyklisch sequenziell

Zyklische Anwendung von Estrogen mit einem behandlungsfreien Intervall, wobei üblicherweise an 21 Tagen die Anwendung erfolgt und 7 Tage anwendungsfrei sind. Bei Frauen mit Uterus wird zusätzlich sequenziell ein Gestagen in den letzten 12-14 Therapietagen ergänzt.

Kontinuierlich bzw. kontinuierlich sequenziell

Kontinuierliche Anwendung von Estrogen. Bei Frauen mit Uterus zusätzlich sequenziell ein Gestagen an 12-14 Tagen eines jeden 28-Tage-Zyklus.

Als Gestagenzusatz können z. B. Norethisteron, Norethisteronacetat, Medroxyprogesteronacetat oder Progesteron eingesetzt werden (für weitere Informationen siehe Fach- und Gebrauchsinformation der einzelnen Produkte).

Eine kontinuierliche, nicht zyklische Behandlung kann bei hysterektomierten Frauen durchgeführt werden oder wenn während des behandlungsfreien Zeitraumes die Symptome des Estrogenmangels wieder stark in Erscheinung treten.

Art der Anwendung

ESTRAMON UNO wird mit seiner Klebeschicht auf eine saubere und trockene Stelle des Abdomens aufgeklebt. **ESTRAMON UNO darf nicht auf die Brüste oder in deren Nähe geklebt werden.**

ESTRAMON UNO wird 1-mal wöchentlich gewechselt. Es darf nicht 2-mal nacheinander auf dieselbe Hautstelle 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 Berühren der Klebefläche sollte vermieden werden.

1. Die transdermalen Pflaster sind einzeln verpackt. Unmittelbar vor der Anwendung wird die Umhüllung an dem Einschnitt neben der Beutelecke aufgerissen und das transdermale Pflaster entnommen, ohne es zu beschädigen.
2. Das transdermale Pflaster wird vorsichtig an der Perforation nach oben und unten gebogen, bis sich die Abziehfolie entlang der geschlitzten Linie von der Klebefläche des transdermalen Pflasters löst. Ein Teil der Abziehfolie wird vom transdermalen Pflaster abgezogen.
3. Die frei gewordene Klebefläche wird auf eine gesunde, gesäuberte Hautstelle geklebt.
4. Der andere Teil des transdermalen Pflasters wird leicht angehoben, damit der verbliebene Teil der Abziehfolie entfernt und das transdermale Pflaster vollständig aufgeklebt werden kann.
5. Nach dem Aufkleben soll das transdermale Pflaster etwa 10 Sekunden mit der flachen Hand fest angedrückt werden.

Bei jedem neuen transdermalen Pflaster wird die Hüftseite gewechselt.

Das transdermale Pflaster sollte nicht der direkten Sonneneinwirkung ausgesetzt werden. Das transdermale Pflaster haftet auch beim Baden und Duschen oder bei körperlicher Aktivität gut auf der Haut.

Sollte sich ein transdermales Pflaster vorzeitig (vor Ablauf von 7 Tagen) teilweise oder vollständig von der Haut lösen, sollte es durch ein neues Pflaster ersetzt werden.

Nach jeweils 7 Tagen wird das verbrauchte Pflaster durch ein neues ersetzt.

Therapiebeginn

Bei postmenopausalen Frauen, die gegenwärtig keine Estrogen-Behandlung, eine Estrogenmonotherapie oder eine kontinuierlich kombinierte HRT erhalten, kann die Behandlung mit ESTRAMON UNO zu jedem beliebigen Zeitpunkt begonnen werden.

Frauen, die gegenwärtig eine sequenzielle Estrogen-Gestagen-Therapie erhalten, sollten den aktuellen Behandlungszyklus beenden, bevor mit der ESTRAMON UNO-Behandlung begonnen wird. Der erste Tag nach Abschluss der vorherigen Behandlung (bei kontinuierlicher Anwendung) bzw. der erste Tag nach der Behandlungspause (bei zyklischer Anwendung) stellt einen geeigneten Zeitpunkt für den Beginn eines neuen Behandlungszyklus mit ESTRAMON UNO dar.

Wurde die Anwendung eines transdermalen Pflasters vergessen, sollte sie so bald wie möglich nachgeholt werden. Der nächste Pflasterwechsel sollte gemäß dem ursprünglichen Behandlungsschema durchgeführt werden. Eine Behandlungsunterbrechung könnte die Wahrscheinlichkeit des Wiederauftretens von Symptomen vergrößern und Abbruch- oder Schmierblutungen hervorrufen.

4.3 Gegenanzeigen

- bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht
- estrogenabhängiger maligner Tumor bzw. ein entsprechender Verdacht (vor allem Endometriumkarzinom)
- nicht abgeklärte Blutung 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)
- akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die relevanten Leberenzym-Werte nicht normalisiert haben
- Porphyrie
- bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, 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 so lange fortgeführt werden, wie der Nutzen die Risiken überwiegt.

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

Medizinische Untersuchung/Kontrolluntersuchungen

Vor Beginn oder 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 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 UNO 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 (SLE)
- Endometriumhyperplasie in der Vorgeschichte (siehe unten)
- Epilepsie
- Asthma
- Otosklerose

Gründe für einen sofortigen Therapieabbruch:

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

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

Endometriumhyperplasie und -krebs

Bei Frauen mit intaktem Uterus ist das Risiko für Endometriumhyperplasie und -karzinom bei längerfristiger Estrogen-Monotherapie erhöht. Der berichtete Anstieg des Risikos für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie schwankt zwischen einer zweifachen bis 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 ausgeht.

Für ESTRAMON UNO 75 und ESTRAMON UNO 100 ist nicht gezeigt worden, dass die endometriale Sicherheit durch Zugabe eines Gestagens gewährleistet ist.

Durchbruch- und Schmierblutungen können während der ersten Monate der Behandlung auftreten. Wenn solche Blutungen einige Zeit später im Verlauf der Therapie auftreten oder nach Therapieende anhalten, muss die Ursache ermittelt und u. U. eine Biopsie des Endometriums durchgeführt werden, um eine maligne Erkrankung des Endometriums auszuschließen.

Ungehinderte Estrogenstimulation kann zu einer prämaligen oder malignen Transformation residueller Endometrioseherde führen. Daher sollte in Betracht gezogen werden, in den Fällen ein Gestagen zusätzlich zur Estrogensubstitutionstherapie zu geben, in denen aufgrund einer Endometriose eine Hysterektomie vorgenommen wurde und bei denen eine residuale Endometriose vorliegt.

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 Estrogen-Gestagen-Therapie

Im Rahmen der randomisierten placebokontrollierten Studie, der Women's Health Initiative Study (WHI-Studie), 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

Das 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 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-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 (BMI >30 kg/m²), Schwangerschaft/Wochenbett, systemischer Lupus erythematodes (SLE) und Krebs. Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen bei VTE.

Wie bei allen postoperativen Patienten müssen vorbeugende Maßnahmen zur Verhinderung einer VTE nach der Operation berücksichtigt werden. Bei längerer Immobilisierung nach einer geplanten Operation wird empfohlen, die HRT 4 bis 6 Wochen vor dem Eingriff auszusetzen. Die Behandlung sollte 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 schmerzhaftes Schwellen 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 prämenopausalen gesunden Frauen sehr gering. Die Zahl steigt jedoch mit zunehmendem Alter.

Estrogen-Monotherapie:

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

Schlaganfall

Die kombinierte Behandlung mit Estrogen und Gestagen und die Estrogen-Monotherapie sind mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten Schlaganfallrisiko verbunden. Das relative Risiko ist unabhängig vom Alter und der Zeitspanne, die seit der Menopause vergangen ist. Da allerdings das Grundrisiko, einen Schlaganfall zu erleiden, in hohem 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

Nach Markteinführung wurden Fälle von anaphylaktischen/anaphylaktoiden Reaktionen berichtet, die sich irgendwann im Laufe der Estradiol-Behandlung entwickelten und eine medizinische Notfallversorgung erforderten.

Patientinnen, die nach einer Behandlung mit Estradiol ein Angioödem entwickeln, sollten ESTRAMON UNO nicht erneut erhalten.

Sonstige Erkrankungszustände

- Estrogene können eine Flüssigkeitsretention bewirken; daher müssen Patientinnen mit kardialen oder renalen Funktionsstörungen sorgfältig beobachtet werden.
- Frauen mit vorbestehender Hypertriglyzeridämie müssen während einer Estrogen- oder Hormonsubstitutionstherapie engmaschig überwacht werden, weil im Zusammenhang mit einer Estrogentherapie unter derartigen Umständen von seltenen Fällen eines starken Triglyzeridanstiegs im Plasma mit der Folge einer Pankreatitis berichtet wurde.
- Exogene Estrogene können Symptome eines hereditären oder erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.
- Estrogene erhöhen die Konzentration des thyroxinbindenden Globulins (TBG), wodurch es zu einem Anstieg des gesamten zirkulierenden Schilddrüsenhormons kommt, was anhand des proteingebundenen Jods (PBI), des T4-Spiegels (Säulen- oder Radioimmunoassay) oder T3-Spiegels (Radioimmunoassay) gemessen wird. Die T3-Harzaufnahme ist herabgesetzt, was einen TBG-Anstieg widerspiegelt. Die freien T4- und T3-Konzentrationen verändern sich nicht. Andere Bindungsproteine können im Serum erhöht sein, wie das kortikoidbindende Globulin (CBG) und das 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 einer Estrogen-Monotherapie älter als 65 Jahre waren.

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 (Upper Limit of Normal, 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).

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 von ESTRAMON UNO entwickeln, davor gewarnt werden, dass eine schwere Überempfindlichkeitsreaktion entstehen kann, wenn sie sich weiter dem verursachenden Stoff aussetzen.

Die Therapie mit ESTRAMON UNO ist nicht empfängnisverhütend.

Anwendung bei Kindern

ESTRAMON UNO darf bei Kindern nicht angewendet werden.

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-P-450-Enzyme, induzieren. Zu diesen Substanzen gehören Antikonvulsiva (wie z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) und Antiinfektiva (wie z. B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin und 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 (und Gestagene) induzieren.

Estradiol wird überwiegend durch CYP3A4 metabolisiert, weshalb die zeitgleiche Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren, wie beispielsweise Ketoconazol und Erythromycin, zu einer Erhöhung der Estradiol-Exposition führen kann.

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.

Pharmakodynamische 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 das Hepatitis-C-Virus, trat eine Erhöhung der ALT um mehr als das 5-Fache der oberen Norm (Upper Limit of Normal, ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die Ethinylestradiol-haltige Arzneimittel wie z. B. KOK anwandten. Darüber hinaus wurden auch bei Patientinnen, die mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir behandelt wurden, ALT-Erhöhungen bei Frauen beobachtet, die Ethinylestradiol-haltige 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 anwandten, wie etwa Estradiol und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin, 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).

Bei der transdermalen Applikation 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.

Durch eine Estrogentherapie können einige Labortests beeinflusst werden, wie z. B. Glucosetoleranz- oder Schilddrüsenfunktionstests.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

ESTRAMON UNO ist in der Schwangerschaft nicht indiziert. Wenn es während der Behandlung mit ESTRAMON UNO zur Schwangerschaft kommt, sollte die Behandlung sofort abgebrochen werden.

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

Stillzeit

ESTRAMON UNO ist in der Stillzeit nicht indiziert.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Ein leichtes Erythem an der Anwendungsstelle war die häufigste berichtete Nebenwirkung (16,6 %). Das Erythem wurde nach Ablösen des Pflasters von der Haut an der Anwendungsstelle beobachtet. Ein leichter Pruritus und ein leichter Hautausschlag rund um die Anwendungsstelle wurden ebenfalls berichtet.

Die Nebenwirkungen sind nach Häufigkeiten geordnet, die häufigste zuerst.

Dabei wird die folgende Konvention verwendet:

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 Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach Schweregrad absteigend aufgelistet.

Die Nebenwirkungen in der nachfolgenden Tabelle wurden in klinischen Prüfungen und aus der Erfahrung nach Markteinführung unter ESTRAMON UNO oder allgemein unter einer Estrogen-Therapie berichtet.

Organklassen	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 Da- ten nicht ab- schätzbar)
Gutartige, bös- artige und un- spezifische Neu- bildungen						Brustkrebs
Erkrankungen des Immunsys- tems				Überempfindlich- keit	Urtikaria, ana- phylaktische Re- aktionen	anaphylaktoide Reaktionen

ESTRAMON® UNO

Transdermales Pflaster



Organklassen	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)	Nicht bekannt* (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Da- ten nicht ab- schätzbar)
Stoffwechsel- und Ernäh- rungsstörungen					verringerte Koh- lenhydrat-Tole- ranz, Verschlech- terung der Porphyrie	
Psychiatrische Erkrankungen		Depression, Ner- vosität, Affektla- bilität	Angstzustände	Störungen der Li- bido		
Erkrankungen des Nervensys- tems	Kopfschmerzen	Schlaflosigkeit, Benommenheit	Migräne, Schwindel	Parästhesie	Chorea	
Augenerkran- kungen			Sehstörungen, trockene Augen		Kontaktlinsenun- verträglichkeit	
Gefäßerkran- kungen			Hypertonie, Pal- pitation	venöse Thrombo- embolie		Embolie
Erkrankungen des Gastrointes- tinaltrakts		Übelkeit, Dys- pepsie, Diarrhö, abdominelle Schmerzen, Blä- hungen, Völlege- fühl, Appetitstei- gerung	Erbrechen			
Leber- und Gallenerkran- kungen				Cholelithiasis, Veränderung der Leberfunktion und des Gallen- fluss		
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes	Reaktionen an der Anwendungs- stelle**, Erythem	Akne, Hautaus- schlag, trockene Haut, Pruritus	Hautverfärbung	Alopezie	Hautnekrose, Hirsutismus	Angioödem, Kontaktdermati- tis, Chloasma
Skelettmuskula- tur-, Bindege- webs- und Kno- chenerkrankun- gen		Rückenschmer- zen	Gelenkschmer- zen, Muskel- krämpfe	Myasthenie		Schmerzen in den Extremitäten
Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse	Brustspannen, Brustschmerzen, Dysmenorrhö, Menstruationsbe- schwerden	Brustvergröße- rung, Menorrhagie, Ausfluss, un- regelmäßige Va- ginalblutungen, Uteruskrämpfe, vaginale Infekte, Endometriumhy- perplasie		Uterusleiomyom, Eileiterzysten, Zervixpolypen, Sekretion aus der Brustdrüse		fibrozystische Mastopathie
Allgemeine Er- krankungen und Beschwerden am Anwen- dungsort		Schmerzen, As- thenie, periphere Ödeme, Ge- wichtsschwan- kungen		allergische Reak- tionen, Appetitlo- sigkeit	Nasenbluten	
Untersuchungen			erhöhte Transaminasen			anormale Leber- funktionstests

ESTRAMON® UNO

Transdermales Pflaster



* Nach Markteinführung berichtet

** Reaktionen an der Applikationsstelle einschließlich lokaler Blutungen, Bluterguss, Brennen, Hautbeschwerden, Hauttrockenheit, Ekzem, Ödem, Hautrötung, Entzündung, Hautreizung, Schmerz, Papeln, Sensibilitätsstörung, Juckreiz, Hautausschlag, Hautverfärbung, Hautpigmentierung, Schwellung, Urtikaria und Bläschen.

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 bei 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 5 Jahren
Estrogen-Monotherapie			
50	13,3	1,2	2,7
Estrogen-Gestagen-Kombinationstherapie			
50	13,3	1,6	8,0

* bezogen auf die 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 auch 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 einen Zeitraum von 10 Jahren (50-59 Jahre)*	Relatives Risiko	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 10 Jahren
Estrogen-Monotherapie			
50	26,6	1,3	7,1
Estrogen-Gestagen-Kombinationstherapie			
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 auch 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 zur 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

Anwendung von Estrogen-Monoarzneimitteln oder von Estrogen-Gestagen-Kombinationsarzneimitteln 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 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. 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 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 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).

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.

Sojaöl (Ph.Eur.) kann allergische Reaktionen hervorrufen.

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

- Erkrankungen 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)
- Ikterus
- Brustadenom

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: <https://www.bfarm.de>

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 auftreten, 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: G03C A03

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.

Estrogene beugen dem Verlust an Knochenmasse nach der Menopause oder nach einer 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.

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 mit 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

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 Estron-Konjugaten niedriger liegen.

Bioverfügbarkeit

ESTRAMON UNO 50/- UNO 100

Bei der kontinuierlichen Anwendung von ESTRAMON UNO 50 bzw. - UNO 100 wurde eine durchschnittliche Plasmakonzentration (C_{av}) von ca. 31,43 pg/ml bzw. 70,97 pg/ml erreicht. Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) lag im Bereich von 56,1 pg/ml bzw. 116,5 pg/ml. Nach Entfernung des Pflasters kehrt der Estradiol-Plasmaspiegel innerhalb von 12–24 h wieder auf die Ausgangswerte zurück.

ESTRAMON UNO 75

Bei der kontinuierlichen Anwendung von ESTRAMON UNO 75 wurde eine durchschnittliche Plasmakonzentration (C_{av}) von ca. 55,7 pg/ml erreicht, die am Ende eines Dosierungsintervalls von sieben Tagen noch 32,3 pg/ml betragen. Nach Entfernung des Pflasters kehrt der Estradiol-Plasmaspiegel innerhalb von 12–24 h wieder auf die Ausgangswerte zurück.

Verteilung

Estradiol wird zu mehr als 50 % an Plasmaproteine wie das geschlechtshormonbindende Globulin und Albumin gebunden. Nur 2 % sind frei und biologisch aktiv.

Biotransformation

Transdermal appliziertes Estradiol wird über den gleichen Weg metabolisiert wie das endogene Hormon. Estradiol wird hauptsächlich in der Leber zu Estron metabolisiert, und dann zu Estriol, Epi-Estriol und Catechol-Estrogenen, die dann zu Sulfaten und Glukuroniden konjugiert werden. Die Cytochrom-P-450-Isoformen CYP1A2 und CYP3A4 katalysieren die Hydroxylierung von Estradiol bildendem Estriol. Estriol wird im Menschen durch UGT1A1 und UGT2B7 glukuronidiert. Die Estradiol-Metaboliten werden auch über den enterohepatischen Kreislauf verstoffwechselt.

Elimination

Die Sulfate und Glukuronid-Ester werden zusammen mit einem kleinen Anteil von Estradiol und verschiedenen anderen Metaboliten im Urin ausgeschieden. Nur eine kleine Menge wird mit den Fäzes ausgeschieden. Da Estradiol eine kurze Halbwertszeit hat (etwa 1 Stunde), gehen innerhalb von 24 Stunden nach Entfernung 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.

Die kontinuierliche Anwendung von natürlichen und synthetischen Estrogenen über einen langen Zeitraum erhöht bei bestimmten Tierarten die Häufigkeit von Tumoren in Brust, Uterus, Zervix, Vagina, Hoden und Leber sowie die Häufigkeit von Tumoren des Lymphsystems und der Hypophyse.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- **Matrix:** Poly[(2-ethylhexyl)acrylat-co-methylacrylat-co-acrylsäure-co-(2,3-epoxypropyl)methacrylat] (62,2:32,0:5,7:0,03), *RRR*-alpha-Tocopherol-Zubereitung (USP) (enthält Sojaöl [Ph.Eur.])
- **Trägerfolie:** Polyethylenterephthalat
- **Schutzfolie:** Polyethylenterephthalat, silikonisiert

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jedes ESTRAMON UNO-Pflaster ist einzeln in einem Aluminiumbeutel verpackt.

Packungen mit 4, 12 und 16 transdermalen Pflastern

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Entsorgung

Nach dem Gebrauch ist das ESTRAMON UNO-Pflaster zusammenzufalten (Klebefläche nach innen!) und mit dem Hausmüll zu entsorgen.

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

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 UNO 50

36415.00.00

ESTRAMON UNO 75

40778.00.00

ESTRAMON UNO 100

36415.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

ESTRAMON UNO 50/- 100

Datum der Erteilung der Zulassungen:

9. Juni 1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen:

9. Juni 2002

ESTRAMON UNO 75

Datum der Erteilung der Zulassung:

18. Januar 2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

1. April 2008



10. STAND DER INFORMATION

April 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig