

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Fem7® Conti, 50 Mikrogramm/7 Mikrogramm/24 Stunden, transdermales Pflaster

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jedes Pflaster enthält 1,5 mg Estradiol-Hemihydrat und 0,525 mg Levonorgestrel. Die Größe des Pflasters ist 15 cm² und die Wirkstofffreisetzung beträgt 50 Mikrogramm Estradiol und 7 Mikrogramm Levonorgestrel 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 bei Frauen, deren letzte Monatsblutung mindestens 12 Monate zurückliegt.

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Transdermale Anwendung.

Ein Pflaster Fem7 Conti wird einmal wöchentlich angewendet, d. h. nach jeweils 7 Tagen wird das verbrauchte Pflaster durch ein neues ersetzt. Fem7 Conti ist eine kontinuierlich kombinierte Hormonersatztherapie (HRT) ohne Therapiepause: Wenn ein Pflaster entfernt wird, wird sofort das nächste aufgeklebt.

Wird der termingerechte Pflasterwechsel vergessen, kann die Wahrscheinlichkeit von Durchbruch- und Schmierblutungen erhöht sein.

Bei Frauen mit Amenorrhö, die bisher noch keine Hormonsubstitutionstherapie erhalten haben, oder bei Frauen, die von einem anderen Präparat zur kontinuierlich kombinierten Hormonsubstitutionstherapie wechseln, kann die Behandlung mit Fem7 Conti an jedem beliebigen Tag begonnen werden.

Bei Frauen, die von einer sequenziellen Hormonsubstitutionstherapie wechseln, sollte die Behandlung mit Fem7 Conti direkt nach Ende der Abbruchblutung beginnen.

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).

Art der Anwendung

Fem7 Conti sollte auf eine saubere, trockene und intakte Hautstelle (ohne Hautirritationen und Abschürfungen), frei von Creme, Körperlotion oder anderen öligen Produkten geklebt werden.

Fem7 Conti sollte auf eine Hautstelle ohne größere Falten geklebt werden, die nicht durch Kleidung gerieben wird, z. B. Gesäß oder Hüfte. (Das Pflaster sollte nicht im Taillensbereich aufgeklebt werden. Ebenso sollte das Tragen enger Kleidung vermieden werden, da dies zum Ablösen des Pflasters führen kann.)

Fem7 Conti darf weder auf die Brüste noch in der Nähe der Brüste aufgeklebt werden. Es ist anzuraten, das Pflaster nicht zweimal hintereinander an der gleichen Stelle anzuwenden. Mindestens eine Woche sollte vergehen, bis das Pflaster wieder an die gleiche Stelle geklebt wird.

Nach der Entnahme aus dem Beutel wird die eine Hälfte der Schutzfolie abgezogen. Die Klebefläche des Pflasters sollte dabei nicht mit den Fingern berührt werden. Klebefläche auf die Haut aufkleben, dann die andere Hälfte der Schutzfolie abziehen und das Pflaster **mit der Handfläche mindestens 30 Sekunden lang fest andrücken, vor allem an den Außenrändern. Druck und Wärme durch die Hand sind entscheidend, um eine maximale Haftwirkung des Pflasters zu erreichen.**

Es ist möglich, zu duschen oder ein Bad zu nehmen, ohne das Pflaster vorher zu entfernen.

Falls sich ein Pflaster vorzeitig vor Ablauf der sieben Tage von der Haut löst (aufgrund von starker körperlicher Anstrengung, ausgeprägtem Schwitzen oder verstärktem Abrieb durch Kleidung), sollte es entfernt werden und durch ein neues Pflaster ersetzt werden. (Zur Unterstützung der Compliance wird empfohlen, dass die Patientin dann mit dem Pflasterwechsel am gewohnten Tag, entsprechend dem ursprünglichen Behandlungszyklus, fortfährt.)

Das aufgeklebte Pflaster muss durch Kleidung bedeckt werden um nicht direkt dem Sonnenlicht ausgesetzt zu sein.

Das Entfernen des Pflasters sollte langsam erfolgen, um Hautirritationen zu vermeiden. Für den Fall, dass Klebstoffreste auf der Haut zurückbleiben, können diese durch vorsichtiges Abrubbeln mit einer Creme oder öligen Körperlotion entfernt werden.

Gebrauchte Pflaster sind in der Mitte (mit der Klebefläche nach innen) zu falten und mit dem normalen Hausmüll zu entsorgen.

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

Erkrankungen (z. B. Angina pectoris, Myokardinfarkt);

- akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die relevanten Leberenzym-Werte nicht normalisiert haben;
- bekannte Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen 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 während einer Therapie mit Fem7 Conti 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 erythematosus (SLE);
- Endometriumhyperplasie in der Vorge-schichte (siehe unten);
- Epilepsie;
- Asthma;
- Otosklerose.

Gründe für einen sofortigen Therapie-abbruch:

Die Therapie ist bei Auftreten einer Kontra-indikation sowie in den folgenden Situationen abzubrechen:

- Ikterus oder Verschlechterung der Leber-funktion;
- Signifikante Erhöhung des Blutdrucks;
- Einsetzen migräneartiger Kopfschmerzen;
- Schwangerschaft.

Endometriumhyperplasie und -krebs

- 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 Estrogen-dosis erhöht sich das Endometriumkarzi-nomrisiko bei Anwenderinnen einer Estro-gen-Monotherapie um den Faktor 2 bis 12 gegenüber Nicht-Anwenderinnen (siehe Abschnitt 4.8). Nach Beendigung der Therapie kann das Risiko für mindes-tens 10 Jahre erhöht bleiben.
- Die zusätzliche zyklische Gabe eines Ges-tagens 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 Estro-gen-Monotherapie ausgeht.
- Durchbruch- und Schmierblutungen kön-nen während der ersten Monate der Be-handlung auftreten. Wenn solche Blutun-gen einige Zeit später im Verlauf der The-rapie auftreten oder nach Therapieende anhalten, muss die Ursache ermittelt und u. U. eine Biopsie des Endometriums durchgeführt werden, um eine maligne Erkrankung des Endometriums auszu-schließen.

Brustkrebs

Es gibt Belege für ein erhöhtes Brustkrebs- risiko 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 Östrogen und Gestagen

Im Rahmen der randomisierten placebokon-trollierten Studie Womens's Health Initiative Study (WHI) und einer Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien wurde gleichermaßen ein erhöhtes Brust- krebsrisiko 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).

HRT nur mit Östrogen

Die WHI-Studie zeigte kein erhöhtes Brust- krebsrisiko bei hysterektomierten Frauen unter einer Estrogen-Monotherapie. Beob- achtungsstudien haben meist ein geringfügig erhöhtes Risiko für eine Brustkrebsdiagnose

gezeigt, das jedoch wesentlich niedriger war als das Risiko bei Anwenderinnen von Ös- trogen-Gestagen-Kombinationen (siehe Ab- schnitt 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 alters- entsprechende Grundrisiko von der Dauer der vorherigen Anwendung der HRT ab- hängig 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 Gesta- genen, führt zu einer erhöhten Brustdichte in der Mammographie, was sich nachteilig auf die radiologische Brustkrebsdiagnostik auswirken kann.

Ovarialkarzinomrisiko

Das Ovarialkarzinom ist viel seltener als Brustkrebs. Epidemiologische Erkenntnisse einer großen Meta-Analyse lassen auf ein leicht erhöhtes Risiko bei Frauen schließen, die im Rahmen einer HRT Estrogen-Mono- arzneimittel oder kombinierte Estrogen-Ge- stagen-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 ver- gleichbar oder geringfügig niedriger ist (siehe Abschnitt 4.8).

Venöse Thromboembolie

- Eine HRT ist mit einem 1,3 bis 3-fach erhöhten Risiko für venöse Thromboem- bolien (VTE) verbunden, v. a. für tiefe Ve- nenthrombosen 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-Risiko- faktoren gehören die Anwendung von Es- trogenen, ein höheres Alter, größere Ope- rationen, längere Immobilisierung, erheb- liches Übergewicht (BMI > 30 kg/m²), Schwangerschaft/Wochenbett, systemi- scher 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 Ope- ration getroffen werden. Bei längerer Im- mobilisierung nach einer elektiven Ope- ration 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 Vorgeschich- te, aber mit Verwandten ersten Grades, die bereits in jungen Jahren an VTE er- krankten, kann ein Thrombophilie-Screen- ing 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 Throm- bophilie 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 kontraindi- ziert.

- Bei Patientinnen unter einer dauerhaften Behandlung mit Antikoagulantien sollte vor der Verwendung einer HRT das Risiko- Nutzen-Verhältnis sorgfältig abgewogen werden.
- Sollte sich eine VTE nach Beginn der HRT entwickeln, muss das Arzneimittel abge- setzt werden. Die Patientinnen sollen darauf hingewiesen werden, dass sie sofort Kontakt mit einem Arzt aufnehmen müssen, wenn sie mögliche Symptome einer Thromboembolie bemerken (ins- besondere schmerzhaftes Schwellung eines Beins, plötzlicher Schmerz im Brust- korb, Atemnot).

Koronare Herzkrankheit

Es gibt keine Hinweise aus randomisierten kontrollierten Studien, dass eine kombinier- te 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.

Das relative Risiko einer koronaren Herz- krankheit ist unter einer kombinierten HRT mit Estrogen und Gestagen geringfügig er- höht. Da das Ausgangsrisiko für eine koron- are Herzkrankheit in hohem Maß alters- abhängig ist, ist die Zahl der zusätzlich auf- tretenden Fälle, die auf die HRT aus Estrogen und Gestagen zurückgehen, bei gesunden Frauen kurz nach der Menopause sehr ge- ring. Die Zahl steigt jedoch mit zunehmen- dem Alter.

Ischämischer Schlaganfall

Die kombinierte Behandlung mit Estrogen und Gestagen und die Estrogen-Monothe- rapie sind mit einem bis zu 1,5-fach erhöh- ten Schlaganfallrisiko verbunden. Das rela- tive Risiko ist unabhängig vom Alter und der Zeitspanne, die seit der Menopause ver- gangen 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 Ab- schnitt 4.8).

Hepatitis C

In klinischen Studien mit dem Kombinations- regime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir gegen das Hepati- tis C-Virus (HCV) trat eine Erhöhung der ALT um mehr als das 5fache der oberen Norm (ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die Ethinylestradiol-haltige Arzneimittel, wie z. B. KHK, anwandten. Zudem wurden bei Be- handlung mit Glecaprevir/Pibrentasvir Er- höhungen der ALT bei Anwenderinnen von Ethinylestradiol-haltigen Arzneimitteln beob- achtet. Bei Frauen, die Arzneimittel mit an- deren Estrogenen als Ethinylestradiol an- wandten, wie etwa Estradiol, 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 dem Kombinationsregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir und auch mit dem Regime Glecaprevir/Pibrentasvir geboten. Siehe Abschnitt 4.5.

Sonstige Erkrankungs Zustände

- Exogene Estrogene können Symptome eines hereditären oder erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.
- 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 Estrogen-therapie unter derartigen Umständen von seltenen Fällen eines starken Triglyceridanstiegs im Plasma mit der Folge einer Pankreatitis berichtet wurde.
- Estrogene erhöhen die Konzentration des thyroxinbindenden Globulin (TBG), wodurch es zu einem Anstieg des gesamten zirkulierenden Schilddrüsenhormons kommt, was anhand des proteingebundenen 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 kontinuierlichen kombinierten HRT oder einer Estrogen-Monotherapie älter als 65 Jahre waren.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der Metabolismus von Estrogenen und Gestagenen kann durch die gleichzeitige Anwendung von Substanzen verstärkt werden, die Arzneimittel-metabolisierende Enzyme, vor allem die Cytochrom-P450-Enzyme, induzieren. Zu diesen Substanzen gehören u. a. Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) und Antiinfektiva (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz).

Obwohl Ritonavir und Nelfinavir eigentlich als starke Enzym-Inhibitoren bekannt sind, haben sie zusammen mit Steroidhormonen angewendet enzymstimulierende Eigenschaften.

Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können den Metabolismus von Estrogenen und Gestagenen anregen.

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

Klinisch kann ein gesteigerter Metabolismus von Estrogenen und Gestagenen zu einer verminderten Wirkung dieser Hormone und zu Veränderungen des uterinen Blutungsmusters führen.

Auswirkungen einer HRT mit Estrogenen auf andere Arzneimittel

Hormonelle Verhütungsmittel, die Estrogene enthalten, können bei gleichzeitiger Verabreichung die Plasmakonzentrationen von Lamotrigin aufgrund einer Induktion der Lamotrigin-Glucuronidierung erheblich verringern. Dies kann die Kontrolle von Krampfanfällen beeinträchtigen. Obwohl die mögliche Wechselwirkung zwischen Hormonersatztherapie und Lamotrigin nicht untersucht wurde, ist davon auszugehen, dass eine ähnliche Wechselwirkung besteht, die zu einer verminderten Anfallskontrolle bei Frauen führen kann, die beide Arzneimittel zusammen einnehmen.

Sonstige Wechselwirkungen

In klinischen Studien mit dem Kombinationsregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir gegen HCV trat eine Erhöhung der ALT um mehr als das 5fache der oberen Norm (ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die Ethinylestradiol-haltige Arzneimittel, wie z. B. KOK, anwandten. Bei Frauen, die Arzneimittel mit anderen Estrogenen als Ethinylestradiol anwandten, wie etwa Estradiol, 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 dem Kombinationsregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir und auch mit dem Regime mit Glecaprevir/Pibrentasvir (siehe Abschnitt 4.4) geboten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Fem7 Conti ist in der Schwangerschaft nicht indiziert. Sollte unter der Behandlung mit Fem7 Conti eine Schwangerschaft eintreten, so ist die Therapie sofort abzubrechen.

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

Die Ergebnisse der 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:

Fem7 Conti ist während der Stillzeit nicht indiziert.

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

Es wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien am häufigsten genannten Nebenwirkungen (> 10 %) während der Behandlung mit Fem7 Conti waren lokale Reaktionen an der Applikationsstelle, Brustspannen und Blutungen oder Schmierblutungen. Bei den lokalen Reaktionen an der Applikationsstelle handelte es sich in der Regel um leichte Hautreaktionen, die normalerweise 2 bis 3 Tage nach Entfernen des Pflasters abklangen. Bei der Mehrzahl der Fälle von Brustspannen wurde dieses als leicht oder mäßig eingestuft und zeigte eine Tendenz zur Rückbildung während der weiteren Behandlungszeit.

Andere potentielle systemische Nebenwirkungen entsprechen denen, die üblicherweise unter der Behandlung mit Estrogenen und Gestagenen beobachtet werden:

Siehe Tabelle unten

| Systemorganklasse (z. B. MedDRA) | Häufig ≥ 1/100; < 1/10 | Gelegentlich ≥ 1/1.000; < 1/100 | Selten ≥ 1/10.000; < 1/1.000 |
|---|------------------------|--|---|
| Allgemeine Erkrankungen | | Flüssigkeitsretention/ Ödeme/ Gewichtszunahme/ -abnahme, Müdigkeit, Wadenkrämpfe | |
| Erkrankungen des Nervensystems | Kopfschmerzen | Schwindel, Migräne | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Dyspepsie | Blähungen, Bauchkrämpfe, Übelkeit | Cholelithiasis, cholestatischer Ikterus |
| Herz- und Gefäß-erkrankungen | | Hypertonie | |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | Mastodynie | Endometriumhyperplasie, gutartige Veränderungen des Brustgewebes | Größenzunahme von Uterusmyomen |
| Psychiatrische Erkrankungen | | Depression | |

Brustkrebsrisiko

- 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.

Siehe Tabellen

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 (0,8–1,2)).

Ovarialkarzinomrisiko

Die Anwendung von Estrogen-Monoarzneimitteln oder kombinierten Estrogen-Gestagen-Arzneimitteln zur HRT ist mit einem geringfügig erhöhten Risiko verbunden, dass ein Ovarialkarzinom diagnostiziert wird (siehe Abschnitt 4.4).

Aus einer Meta-Analyse von 52 epidemiologischen Studien geht ein erhöhtes Ovarialkarzinomrisiko für Frauen hervor, die zurzeit HRT anwenden, im Vergleich zu Frauen, die HRT nie angewendet haben (RR 1.43, 95% CI 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 2000 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 2000 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. Ein solches Ereignis ist während des ersten Behandlungsjahres wahrscheinlicher als in den

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 bei 1.000 Nichtanwenderinnen einer HRT 5 Jahre (50–54 Jahre)* | Relatives Risiko | Zusätzliche Fälle pro 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 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 bei 1.000 Nichtanwenderinnen einer HRT 10 Jahre (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 Baseline-Inzidenzraten in England im Jahr 2015 bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)
Hinweis: Da sich die Hintergrundinzidenz von Brustkrebs je nach EU-Land variiert, 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 & Gestagen (CEE + MPA) # | | | |
| 50–79 | 14 | 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

Folgejahren der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4). Die diesbezüglichen Ergebnisse der WHI-Studien sind im folgenden Abschnitt dargestellt:

Siehe Tabelle auf Seite 5 oben

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 haemorrhagischen 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 auf Seite 5 unten

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

- Erkrankung der Gallenblase;

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

- 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

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine bedeutsame Überdosierung ist aufgrund der Anwendungsweise unwahrscheinlich. Eine Überdosierung manifestiert sich im Allgemeinen durch Spannungsgefühl in den Brüsten, Schwellungen im Bauch- und Beckenbereich, Angst-/Unruhegefühle, Reizbarkeit, Übelkeit und Erbrechen. Sollte dies auftreten, ist das Pflaster zu entfernen.

5. Pharmakologische Eigenschaften
5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen, Levonorgestrel und Estrogen
 ATC-Code: G03FA11

Fem7 Conti enthält eine Kombination aus Estrogen und Gestagen (Estradiol-Hemihydrat und Levonorgestrel) zur kontinuierlich kombinierten Anwendung.

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.

Levonorgestrel

Da Estrogene das Endometriumwachstum fördern, erhöht die ungehinderte Estrogen-gabe das Risiko von Endometriumhyperplasie und -karzinom. Die Zugabe von Levonorgestrel, einem synthetischen Gestagen, reduziert das estrogenbedingte Risiko einer Endometriumhyperplasie bei Frauen ohne Hysterektomie deutlich.

Angaben zu den klinischen Studien

Besserung von Estrogenmangelsymptomen sowie Blutungsmuster:

Unter der Anwendung von Fem7 Conti zeigte sich bereits in den ersten Behandlungswochen eine Besserung der menopausalen Symptome.

Fem7 Conti ist eine kontinuierlich kombinierte Hormonsubstitutionstherapie unter der die regelmäßigen Abbruchblutungen, die bei zyklischer oder sequenzieller Hormonsubstitutionstherapie auftreten, vermieden werden können.

Bei 59–68 % der Frauen setzte innerhalb der Behandlungsmonate 10–12 eine Amenorrhoe ein. Irreguläre Blutungen und/oder Schmierblutungen traten in den ersten drei Monaten der Behandlung bei 28–39 % der Frauen auf, in den Behandlungsmonaten 10–12 bei 37 % der Frauen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Aufgrund der transdermalen Applikation unterbleibt der unter oraler Gabe beobachtete First-Pass-Effekt in der Leber. Estradiol gelangt direkt in unveränderter Form und physiologischer Konzentration in den Blutkreislauf. Die therapeutischen Estradiolkonzentrationen sind mit denen vergleichbar, die in der Follikelphase beobachtet werden.

Bei der kontinuierlichen Anwendung von Fem7 Conti werden maximale Estradiol-Plasmakonzentrationen (C_{max}) von 82 pg/ml und eine durchschnittliche Plasmakonzentration (C_{av}) von ca. 34 pg/ml erreicht. Die minimale Plasmakonzentration (C_{min}) beträgt am Ende der 7-tägigen Anwendungsphase 27 pg/ml. Nach Entfernen des Pflasters kehrt der Estradiol-Plasmaspiegel innerhalb von 12–24 h wieder auf die Ausgangswerte zurück.

Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von Levonorgestrel wird nach 3–4 Tagen erreicht und beträgt im Steady-State ca. 113 pg/ml. Der durchschnittliche Plasmaspiegel von Levonorgestrel beträgt während der 7-tägigen Anwendungsphase ca. 88 pg/ml und die minimale Plasmakonzentration (C_{min}) beträgt 72 pg/ml.

Levonorgestrel bindet nach perkutaner Resorption an Plasmaproteine, d. h. an Albumin (50 %) und sexualhormonbindendes Globulin (SHBG) (47,5 %). Die Affinität für SHBG ist höher als bei anderen üblicherweise eingesetzten Gestagenen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Tierexperimenten zeigte Estradiol bereits in relativ niedrigen Dosen einen embryoletalen Effekt; Fehlbildungen des Urogenitaltraktes und Feminisierung wurden bei männlichen Föten beobachtet. Levonorgestrel zeigte in Tierversuchen einen embryoletalen Effekt und bei hohen Dosen eine virilisierende Wirkung auf weibliche Föten.

Auf Grund der ausgeprägten Unterschiede zwischen einzelnen Tierarten und zwischen dem Menschen und Tieren sind präklinische Ergebnisse von begrenztem prädiktiven Wert für die Behandlung von Menschen mit Estrogenen.

6. Pharmazeutische Angaben
6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Trägerfolie: Transparente Poly(ethylenterephthalat) (PET) Folie
- Klebe-matrix: 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

Siegelbeutel (Papier/Polyethylen/Aluminium/Ethylen-Copolymer).

Originalpackungen mit:
 – 4 Pflastern
 – 12 Pflastern

Musterpackung mit:
 – 4 Pflastern

Zusammengefasste Zahlen aus beiden WHI-Studienarmen – zusätzliches Risiko für ischaemischen 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 ischaemischem und haemorrhagischem Schlaganfall unterschieden.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Siehe Abschnitt 4.2 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“.
Keine speziellen Anforderungen

7. Inhaber der Zulassung

Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House
Park Lane
Spencer Dock
Dublin 1
D01 YE64
Irland

8. Zulassungsnummer(n)

58361.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung / Verlängerung der Zulassung

23.11.2004/05.03.2008

10. Stand der Information

08/2023

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt