

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Fem7® Sequi 50 Mikrogramm + 50 Mikrogramm/10 Mikrogramm/24 Stunden Transdermale Pflaster

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Phase 1:

Jedes Pflaster enthält 1,5 mg Estradiol-Hemihydrat. Die Größe des Pflasters ist 15 cm² und die Wirkstofffreisetzung beträgt 50 Mikrogramm Estradiol in 24 Stunden.

Phase 2:

Jedes Pflaster enthält 1,5 mg Estradiol-Hemihydrat und 1,5 mg Levonorgestrel. Die Größe des Pflasters ist 15 cm² und die Wirkstofffreisetzung beträgt 50 Mikrogramm Estradiol und 10 Mikrogramm Levonorgestrel in 24 Stunden.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Transdermale Pflaster

Achteckige, transparente, flexible, transdermale 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.

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

Jeder Behandlungszyklus mit Fem7 Sequi umfasst die aufeinander folgende Anwendung von zwei transdermalen Pflastern, die Estradiol enthalten (Phase 1), gefolgt von zwei transdermalen Pflastern, die Estradiol und Levonorgestrel enthalten (Phase 2).

Dementsprechend sollte ein Behandlungszyklus folgendermaßen durchgeführt werden:

- ein Phase-1-Pflaster einmal wöchentlich in den ersten zwei Wochen;
- anschließend ein Phase-2-Pflaster einmal wöchentlich in den beiden folgenden Wochen.

Bei Frauen, die bisher keine HRT erhalten haben, oder bei Frauen, die von einer kontinuierlich kombinierten HRT wechseln, kann die Behandlung an jedem beliebigem Tag begonnen werden.

Bei Frauen, die von einer sequenziellen HRT wechseln, sollte die Behandlung am Tag

nach Beendigung des vorherigen Behandlungszyklus 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 Sequi sollte auf eine saubere, trockene und intakte Hautstelle (ohne Hautirritationen und Abschürfungen), frei von Creme, Körperlotion oder anderen öligen Produkten geklebt werden.

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

Fem7 Sequi darf weder auf die Brüste noch in der Nähe der Brüste aufgeklebt werden. Es ist anzuraten, dass die Pflasteranwendung nicht zweimal hintereinander an der gleichen Stelle erfolgt. 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 von sieben Tagen 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 derselben Phase ersetzt werden. Zur Unterstützung der Compliance wird empfohlen, dass die Patientin dann das Pflaster am gewohnten Tag, entsprechend dem ursprünglichen Behandlungszyklus, wechselt. Dies gilt auch für den Fall, dass die Patientin vergessen hat, das Pflaster termingerecht zu erneuern. Die Wahrscheinlichkeit von Durchbruch- und Schmierblutungen kann erhöht sein, wenn die Pflasteranwendung vergessen wird.

Das aufgeklebte Pflaster sollte nicht dem Sonnenlicht ausgesetzt werden.

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 sollten in der Mitte (mit der Klebefläche nach innen) gefaltet und mit dem normalen Hausmüll entsorgt werden.

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 Sequi 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 Vorgeschiechte (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 -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 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 maligne Erkrankung des Endometriums auszuschließen.

Brustkrebs

Die vorliegenden Erkenntnisse weisen auf ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen hin, die Estrogen-Gestagen-Kombinationen im Rahmen einer HRT anwenden. Dieses Risiko ist abhängig von der Dauer der HRT und besteht möglicherweise auch bei der Anwendung einer Estrogen-Monotherapie.

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).

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.

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-Monotherapie 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 niedriger ist (siehe Abschnitt 4.8).

Venöse Thromboembolie

- Eine HRT 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/m²), 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 Verwendung 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 sollen darauf hingewiesen werden, dass sie sofort Kontakt mit einem Arzt aufnehmen müssen, wenn sie mögliche Symptome einer Thromboembolie bemerken (insbesondere schmerzhafte Schwellung eines Beins, plötzlicher Schmerz im Brustkorb, Atemnot).

Koronare Herzkrankheit

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.

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.

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).

Hepatitis C

- In klinischen Studien mit dem Kombinationsregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir gegen das Hepatitis 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 Behandlung mit Glecaprevir/Pibrentasvir Erhöhungen der ALT bei Anwenderinnen von Ethinylestradiol-haltigen Arzneimitteln beobachtet. 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 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 Estrogentherapie unter derartigen Umständen von seltenen Fällen eines starken Triglyceridanstiegs im Plasma mit der Folge einer Pankreatitis berichtet wurde.
- Estrogene erhöhen die Konzentration des thyroxinbindenden Globulins (TBG), wodurch es zu einem Anstieg des gesamten zirkulierenden Schilddrüsenhormons kommt, was anhand des proteingebundenen 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.

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 Antinfektiva (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.

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 Sequi ist in der Schwangerschaft nicht indiziert. Sollte unter der Behandlung mit Fem7 Sequi 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 Estro-

genen und Gestagenen relevant sind, zeigen keine teratogenen oder fetotoxischen Wirkungen.

Stillzeit:

Fem7 Sequi 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 am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (> 10 %) in klinischen Studien während der Behandlung mit Fem7 Sequi waren lokale Reaktionen an der Applikationsstelle. Diese verschwanden normalerweise 2 bis 3 Tage nach Entfernen des Pflasters.

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

Siehe Tabelle unten

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 nachfolgend dargestellt:

Siehe Tabellen auf Seite 4 oben

Endometriumkarzinom

Postmenopausale Frauen mit intaktem Uterus

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

| Systemorganklasse (z. B. MedDRA) | Häufig ≥ 1/100; < 1/10 | Gelegentlich ≥ 1/1.000; < 1/100 | Selten ≥ 1/10.000; < 1/1.000 |
|---|-------------------------------|---|---|
| Allgemeine Erkrankungen | Kopfschmerzen, Mastodynie | Flüssigkeitsretention/ Ödeme/ Gewichtszunahme/-abnahme, Müdigkeit, Schwindel, Wadenkrämpfe, Migräne | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Übelkeit, Erbrechen | Blähungen, abdominale Krämpfe | Cholelithiasis, cholestatischer Ikterus |
| Gefäßerkrankungen | | Bluthochdruck | |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | Durchbruch-, Schmierblutungen | Dysmenorrhoe, Endometriumhyperplasie, gutartige Brusttumore | Größenzunahme von Uterusmyomen |
| Psychiatrische Erkrankungen | Zu- / Abnahme der Libido | | Depression |

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

| Altersgruppe (Jahre) | Zusätzliche Fälle bei 1.000 Nichtanwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren ^a | Relatives Risiko # | 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) |

Relatives Risiko insgesamt. Das relative Risiko ist nicht konstant, sondern steigt mit zunehmender Anwendungsdauer.
Hinweis: Da die Ausgangs-Inzidenzen für Brustkrebs in den EU-Ländern unterschiedlich sind, variiert auch entsprechend die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle.

^a Ermittelt aus Angaben für die Grundinzidenz in Industrienationen

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) ^b |
| 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.

^b WHI-Studie bei Frauen ohne Uterus, die kein erhöhtes Brustkrebsrisiko zeigte

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

Siehe Tabelle unten

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^c | | | |
| 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) |

^c 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 ischaemischen Schlaganfall. Das Risiko für einen 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

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

- 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

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

Zusammengefasste Zahlen aus beiden WHI-Studienarmen – zusätzliches Risiko für ischaemischen Schlaganfall^d 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) |

^d Es wurde nicht zwischen ischaemischem und haemorrhagischem Schlaganfall unterschieden

auftreten, muss einfach nur das Pflaster entfernt werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften
5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
 Gestagene und Estrogene, Sequenzialpräparate
 ATC-Code: G03FB09
 Transdermale 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 Estrogengabe das Risiko von Endometriumhyperplasie und -karzinom. Die Zugabe von Levonorgestrel, einem synthetischen Gestagen, reduziert das estrogenbedingte Risiko einer Endometriumhyperplasie bei Frauen ohne Hysterektomie deutlich.

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

Am Ende der Behandlungsdauer von einem Jahr lagen bei 82,7 % der Frauen mit Blutungen regelmäßige Entzugsblutungen vor. Die Blutung begann ziemlich konstant 1 bis 2 Tage vor dem Ende des Behandlungszyklus und hatte eine mittlere Dauer von 4 bis 5 Tagen. Der Prozentsatz der Frauen mit Durchbruchblutungen und/oder Schmierblutungen lag bei 17,3 %. Während der 13 Behandlungszyklen wiesen 19,4 % der behandelten Frauen eine Amenorrhoe auf.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Aufgrund der transdermalen Applikation von Fem7 Sequi 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 Anwendung der transdermalen Pflaster, die nur Estradiol enthalten (Phase 1), werden innerhalb von 4 Stunden Estradiol-Plasmakonzentrationen im therapeutischen Bereich erzielt; diese Konzentrationen werden während des gesamten Anwendungszeitraums des transdermalen Pflasters (7 Tage) aufrechterhalten.

Die gleichzeitige transdermale Verabreichung von Levonorgestrel neben Estradiol (Phase 2) hat keine Auswirkungen auf die pharmakokinetischen Eigenschaften des Estradiols.

Die maximalen Estradiol-Plasmaspiegel (C_{max}) reichen von 58 bis 71 pg/ml, die durchschnittlichen Estradiol-Plasmaspiegel (C_{av}) liegen zwischen 29 und 33 pg/ml und der Tal-Plasmaspiegel (Trough) (C_{min}) beläuft sich auf etwa 21 pg/ml während beider Behandlungsphasen. Nach Entfernen des transdermalen Pflasters kehrt die Estradiol-Konzentration innerhalb von 12 bis 24 h wieder auf die Ausgangswerte zurück.

Die Applikation des transdermalen Systems, das Estradiol und Levonorgestrel in einer Tagesdosis von 10 μ g/Tag enthält (Phase 2) führt in einem Zeitraum von 63 bis 91 Stunden (t_{max}) nach der Anwendung zu maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) von Levonorgestrel zwischen 156 und 189 pg/ml. Die durchschnittliche Levonorgestrel-Plasmakonzentration (C_{av}) während der Zeitdauer von 7 Tagen liegt im Bereich von 121–156 pg/ml und der Tal-Plasmaspiegel (Trough) (C_{min}) bei etwa 118 pg/ml. Die terminale Halbwertszeit von Levonorgestrel beträgt nach transdermaler Zufuhr ca. 28 Stunden (Minimum: 16 Stunden, Maximum: 42 Stunden).

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 gebräuchlichen Gestagenen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierexperimentelle Studien mit Estradiol und Levonorgestrel zeigten die zu erwartenden estrogenen und gestagenen 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 4.6).

6. Pharmazeutische Angaben
6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Trägerfolie: Transparente Poly(ethylenterephthalat) (PET) Folie
 Klebematrix: 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 transdermale Pflaster der Phase 1 oder Phase 2 befindet sich in einem eigenen Siegelbeutel (Papier/Polyethylen/Aluminium/Ethylen-Copolymer).

Originalpackungen mit:

- 4 Pflastern (2 \times Phase 1, 2 \times Phase 2)
- 12 Pflastern (6 \times Phase 1, 6 \times Phase 2)

Musterpackung mit:

- 4 Pflastern (2 \times Phase 1, 2 \times Phase 2)

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“.

7. Inhaber der Zulassung

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

8. Zulassungsnummer(n)

51085.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung / Verlängerung der Zulassung

16.05.2001 / 26.04.2011

10. Stand der Information

02/2022

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt