

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xapro® Creme 1 mg/1 g Vaginalcreme

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Vaginalcreme enthält: Estriol 1,0 mg

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Propylenglykol

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Vaginalcreme

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lokale Behandlung von vulvovaginalen Estrogenmangelsymptomen nach der Menopause.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Während der ersten 3 Wochen 1-mal täglich 0,5 mg (ausnahmsweise, falls erforderlich, bis maximal 1,0 mg) Estriol intravaginal. Danach ist auf eine Erhaltungsdosis von 2-mal wöchentlich 0,5 mg Estriol überzugehen. Eine vaginale Anwendung in höherer Dosierung ist nicht angezeigt.

Die Dosierung der Vaginalcreme soll nur mit Hilfe des beiliegenden Applikators erfolgen. Eine Applikatorfüllung enthält 1 g Xapro® Creme mit 1,0 mg Estriol, 1/2 Applikatorfüllung enthält 0,5 g Xapro® Creme mit 0,5 mg Estriol.

Art der Anwendung

Xapro® Creme wird am besten abends vor dem Schlafengehen mit Hilfe des Applikators tief intravaginal eingeführt bzw. auf die zu behandelnden Stellen im Genitalbereich dünn aufgetragen.

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).

Vergessene Anwendung

- Bei täglicher Anwendung innerhalb der ersten (2 bis 3) Behandlungswochen.

Wird die vergessene Anwendung erst am nächsten Tag bemerkt, sollte diese nicht mehr nachgeholt werden. Es ist in diesem Fall mit dem Dosierschema wie gewohnt fortzufahren.

- Bei 2-maliger Anwendung pro Woche

Wird während der 2-maligen Behandlung pro Woche vergessen, das Arzneimittel zur einmal gewählten Zeit anzuwenden, ist dies so bald wie möglich nachzuholen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht,

- estrogenabhängiger maligner Tumor bzw. ein entsprechender Verdacht (v. a. Endometriumkarzinom),
- unbehandelte Endometriumhyperplasie,
- nicht abgeklärte Blutungen im Genitalbereich,
- bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (v. a. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie),
- schwere Niereninsuffizienz (dekompensierte Retention).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung der Behandlung sollte vor Beginn sowie regelmäßig mindestens alle 3 Monate während der Behandlung erfolgen.

Medizinische Untersuchungen/Nachuntersuchungen:

Vor Beginn bzw. Wiederaufnahme der Behandlung ist eine vollständige Eigen- und Familienanamnese der Patientin zu erheben. Weiterhin sollte die Patientin vor Beginn der Behandlung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung mit Xapro® Creme sorgfältig körperlich und gynäkologisch untersucht werden. Die Häufigkeit und Art der Untersuchung sollte sich nach der individuellen Risikosituation der Frau richten. Die Frauen sollten darüber aufgeklärt werden, welche Veränderungen, z. B. unerwartete genitale Blutungen oder Veränderungen der Brüste, sie dem Arzt mitteilen müssen.

Vaginalinfektionen sollten vor Beginn einer Therapie mit Xapro® Creme spezifisch behandelt werden.

Situationen, die eine besondere ärztliche 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 Behandlung mit Xapro® Creme auftritt bzw. sich verschlechtert:

- Endometriumhyperplasie in der Vorgeschichte (siehe unten),
- Leiomyom (Uterusmyom),
- Endometriose,
- Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumore, z. B. Auftreten von Mammakarzinom bei Verwandten 1. Grades,
- nachgewiesene Thrombophilie sowie frühere idiopathische venöse thromboembolische Erkrankungen (v. a. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie),
- Migräne oder (starke) Kopfschmerzen,
- systemischer Lupus erythematodes,
- Nierenfunktionsstörungen sowie Flüssigkeitsretention durch Nierenerkrankungen (siehe auch Abschnitt 4.3),
- akute Lebererkrankung (z. B. Leberadenom) oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die relevanten Leberenzym-Werte nicht normalisiert haben,
- Hypertonie,
- Herzkrankungen,
- fibrozystische Mastopathie.

Gründe für einen sofortigen Therapieabbruch:

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

- Iktus oder Verschlechterung der Leberfunktion,
- signifikante Erhöhung des Blutdrucks,
- Einsetzen migräneartiger Kopfschmerzen,
- Schwangerschaft.

Weitere Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen:

In randomisierten (WHI-Studie) und epidemiologischen Studien wurde für eine Hormonsubstitutionstherapie mit systemisch angewendeten Estrogenen (z. B. konjugierte equine Estrogene) kombiniert mit Gestagenen oder als Estrogenmonotherapie ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs, venöse Thromboembolie (VTE), koronare Herzkrankung, Schlaganfall, wahrscheinliche Demenz, Ovarialkarzinom und Gallenblaserkrankung festgestellt. Studien vergleichbarer Größe und Aussagekraft zu den Risiken einer vaginalen Estriolanwendung wurden nicht durchgeführt. Die wenigen zurzeit für eine vaginale Estriolanwendung vorliegenden Daten weisen nicht auf mit einer systemischen Hormonsubstitutionstherapie vergleichbare Risiken hin.

Endometriumhyperplasie:

Gelegentlich können unter der Behandlung Blutungen auftreten. Sollten Durchbruch- oder Schmierblutungen nach einigen Monaten auftreten oder nach Beendigung der Behandlung anhalten, müssen die Ursachen abgeklärt werden. Zum Ausschluss einer malignen Entartung kann eine Endometriumbiopsie erforderlich sein.

Das Risiko für Endometriumhyperplasie und -karzinom ist bei längerfristiger systemischer Estrogenmonotherapie erhöht. Für eine vaginale Estriolmonotherapie liegen diesbezüglich keine eindeutigen Belege vor. Um eine Stimulierung der Endometriumproliferation zu vermeiden, sollte die im Abschnitt 4.2 genannte Dosierung (1-mal täglich 0,5 mg) nicht überschritten und maximal 3 Wochen lang angewendet werden.

Hereditäres Angioödem:

Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogen zugeführte Estrogene Symptome eines Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Hinweise:

Propylenglykol kann Schleimhautreizungen hervorrufen.

Die Therapie mit Xapro® Creme ist nicht empfängnisverhütend und schützt nicht vor HIV oder anderen sexuell übertragbaren Krankheiten.

Kinder und Jugendliche:

Xapro® Creme ist nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen bestimmt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei einer gleichzeitigen oralen Therapie mit einigen Antibiotika (z. B. Cephalosporine, Neomycin, Ampicillin oder Tetracycline) kann es durch Hemmung der enterohepatischen

Zirkulation zu einer Abschwächung der Estriolwirkung kommen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Xapro® Creme ist in der Schwangerschaft nicht indiziert. Wenn es während der Behandlung mit Xapro® Creme zur Schwangerschaft kommt, ist die Behandlung sofort abzubrechen.

Die meisten zurzeit vorliegenden epidemiologischen Studien, die hinsichtlich einer unbeabsichtigten Estrogenexposition des Fetus relevant sind, zeigen keine teratogenen oder fetotoxischen Wirkungen. Allerdings liegen keine Daten zur fetalen Exposition nach vaginaler Estriolanwendung vor.

Stillzeit

Xapro® Creme ist in der Stillzeit nicht indiziert.

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

Xapro® Creme hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsverteilungen zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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 Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle

Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogen zugeführte Estrogene Symptome eines Angioödems auslösen oder verschlimmern.

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 Medizinprodukten Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

a) Symptome einer Überdosierung

Übelkeit, Erbrechen, Spannungsgefühl in den Brüsten und vaginale Blutungen können Anzeichen einer Überdosierung sein.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Die Symptome lassen sich durch eine Dosisreduktion oder einen Therapieabbruch beseitigen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Natürliche und halbsynthetische Estrogene, rein, ATC-Code: G03C A04

Der Wirkstoff, synthetisches Estriol, ist chemisch und biologisch mit dem körpereigenen humanen Estriol identisch.

Bei lokaler Applikation mindert Estriol durch Estrogenmangel bedingte Beschwerden im Bereich der Vagina. Im Vaginalbereich zeigen sich statt atrophischer Zellbildung vorwiegend Intermediär- und zunehmend Superfizialzellen; entzündliche Veränderungen bilden sich zurück und das Wiederauftreten einer Döderlein-Flora wird begünstigt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die therapeutische Wirksamkeit von Xapro® Creme erfordert eine lokale Verfügbarkeit des Wirkstoffs am Ort der Anwendung. Da eine systemische Resorption auftritt, werden hier folgende Angaben gemacht:

Resorption

Nach vaginaler Anwendung von 1 g Xapro® Creme (entsprechend 1 mg Estriol) wird eine mittlere maximale Estriol-Serumkonzentration von 942 pg/ml im Mittel nach 2,5 Stunden erreicht.

Verteilung

Estriol liegt im Plasma zu 8 % in freier Form vor, 91 % sind an Albumine und 1 % an SHBG (sexualhormonbindendes Globulin) gebunden.

Metabolisierung

Die Metabolisierung in der Leber führt vorwiegend zu Glukuroniden und Sulfaten.

Elimination

Die Plasmahalbwertszeit beträgt im Mittel 1,2 Stunden.

Estriol wird in Form von Konjugaten überwiegend renal und zu einem geringen Anteil über die Gallenflüssigkeit eliminiert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Wegen der ausgeprägten Unterschiede zwischen den Versuchstierarten untereinander sowie im Verhältnis zum Menschen besitzen tierexperimentelle Untersuchungsergebnisse mit Estrogenen nur einen beschränkten prädiktiven Wert für die Anwendung beim Menschen.

Bei Versuchstieren zeigten Estriol und andere Estrogene nach systemischer Gabe bereits in relativ geringer Dosierung einen embryolethalen Effekt. Missbildungen des Urogenitaltrakts und Feminisierung männlicher Feten wurden beobachtet.

Präklinische Daten zur vaginalen Anwendung von Estriol liegen nicht vor.

Präklinische Daten aus konventionellen Studien zur chronischen Toxizität, Gentoxizität und zum kanzerogenen Potenzial zeigten keine speziellen Risiken für den Menschen außer denen, die bereits in anderen Kapiteln der Fachinformation beschrieben sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dequaliniumchlorid, Duftstoffe (z.B. Zitronenöl), Docusat-Natrium, Propylenglycol, Dimeticon (350), selbstemulgierendes Glycerolmonostearat, mittelkettige Triglyceride, Glycerol(mono,di,tri)alkanoat (C₈-C₁₈), Macrogolcetylstearylether (Ph. Eur.) (25 EO), gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Hinweis auf Haltbarkeit nach Anbruch:

Nach Anbruch soll Xapro® Creme nicht länger als 6 Monate verwendet werden.

Systemorganklasse	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Gefäßerkrankungen	Erhöhung des Blutdrucks		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit und andere gastrointestinale Beschwerden		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Beinkrämpfe, „schwere Beine“
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Mastodynie (während der ersten Wochen); Schmierblutungen; zervikale Hypersekretion; Fluor	Uterusblutungen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ödeme mit vorübergehender Gewichtszunahme; Reizungen der Vagina mit Hitzegefühl, Juckreiz, Brennen und Rötungen	(migräneartige) Kopfschmerzen	

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tube (Aluminium) mit Vaginalcreme in Falt-
schachtel zusammen mit Applikator.

Packung mit 1 Tube zu 35 g Vaginalcreme
und 1 Applikator

Packung mit 1 Tube zu 50 g Vaginalcreme
und 1 Applikator

Es werden möglicherweise nicht alle Pa-
ckungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

Jenapharm GmbH & Co. KG
 Otto-Schott-Straße 15
 07745 Jena
 Tel.: 03641 – 648888
 Fax: 03641 – 648889
 E-Mail: frauengesundheit@jenapharm.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

6215143.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:
30. September 1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulas-
sung: 11. Januar 2012

10. STAND DER INFORMATION

April 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt