

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

OeKolg® Ovula 0,03 mg
0,03 mg/Vaginalzäpfchen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Vaginalzäpfchen enthält 0,03 mg Estriol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Butylhydroxytoluol (Ph. Eur.) (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Vaginalzäpfchen

Weiß, homogene Vaginalzäpfchen

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lokale Behandlung von vaginalen Estrogenmangelsymptomen nach der Menopause.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Während der ersten 3 Wochen wird täglich 1 Vaginalzäpfchen appliziert. Danach wird eine Erhaltungsdosis von 2-mal wöchentlich 1 Vaginalzäpfchen empfohlen.

Art und Dauer der Anwendung

Das Vaginalzäpfchen wird am besten abends vor dem Schlafengehen tief intravaginal eingeführt.

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 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

- 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,
- frühere idiopathische oder bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (v. a. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie),

- bekannte thrombophile Erkrankungen (z. B. Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombin-Mangel),
- bestehende oder erst kurze Zeit zurückliegende arterielle thromboembolische Erkrankungen (v. a. Angina pectoris, Myokardinfarkt),
- akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die relevanten Leberenzymwerte nicht normalisiert haben,
- Porphyrie,
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine lokale Estrogentherapie sollte nur zur Behandlung solcher postmenopausaler Beschwerden begonnen werden, welche die Lebensqualität beeinträchtigen. Wie bei allen Estrogen-basierten Arzneimitteln sollten Nutzen und Risiken mindestens jährlich sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Die Therapie sollte nur so lange fortgeführt werden, wie der Nutzen die Risiken überwiegt.

OeKolg Ovula 0,03 mg dürfen nicht mit Estrogen-haltigen Arzneimitteln zur systemischen Behandlung kombiniert werden, da keine Studien zur Sicherheit und den Risiken von Estrogen-Konzentrationen vorliegen, die bei der kombinierten Behandlung erlangt werden.

Medizinische Untersuchungen/Nachuntersuchungen:

Vor Beginn bzw. Wiederaufnahme der Estriol-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 OeKolg Ovula 0,03 mg 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.

Die Untersuchungen, einschließlich bildgebender Verfahren wie Mammographie, sind entsprechend der gegenwärtig üblichen Vorsorgepraxis und den klinischen Notwendigkeiten der einzelnen Frau durchzuführen.

Vaginalinfektionen sollten vor Beginn einer Therapie mit OeKolg Ovula 0,03 mg 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 OeKolg Ovula 0,03 mg auftritt bzw. sich verschlechtert:

- Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumore, z. B. Auftreten von Mammakarzinom bei Verwandten 1. Grades;
- Endometriumhyperplasie in der Vorgeschichte (s. u.);
- Leiomyom (Uterusmyom) oder Endometriose;
- Risikofaktoren für Thromboembolien oder Thromboembolien in der Vorgeschichte (s. u.)
- Migräne oder (schwere) Kopfschmerzen;
- systemischer Lupus erythematodes;
- Lebererkrankungen (z. B. Leberadenom);
- Diabetes mellitus mit oder ohne Beteiligung der Gefäße;
- Cholelithiasis;
- Hypertonie;
- Epilepsie;
- Asthma;
- Otosklerosis;
- fibrozystische Mastopathie.

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:

Das Risiko für Endometriumhyperplasie und -karzinom ist unter oraler Estrogenmonotherapie in Abhängigkeit der Therapiedauer und der Estrogendosis erhöht. Für eine vaginale Estriolmonotherapie wurde ein erhöhtes Risiko für Endometriumhyperplasie oder Uteruskarzinom nicht belegt. Wenn eine langfristige Behandlung erforderlich ist, werden jedoch regelmäßige Untersuchungen mit besonderem Augenmerk auf Symptome, die auf eine Endometriumhyperplasie oder eine maligne Erkrankung des Endometriums hindeuten, empfohlen.

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

Ungehinderte Estrogenstimulation kann zu einer prä-malignen Transformation residueller Endometrioseherde führen. Daher sollte das Arzneimittel bei Frauen mit Vorsicht angewandt werden, bei denen aufgrund einer Endometriose eine Hysterektomie vorgenommen wurde und eine residuale Endometriose vorliegt.

Brust-, Uterus- und Ovarialkarzinom

Die systemische Estrogenbehandlung kann das Risiko von bestimmten Karzinomen, insbesondere Uterus-, Ovarial- und Brustkarzinom erhöhen. OeKolg Ovula 0,03 mg werden lokal angewandt und enthalten eine niedrige Estrioldosis. Es ist daher nicht zu erwarten, dass das Risiko für Karzinome durch deren Anwendung steigt.

Venöse thromboembolische Erkrankungen, Schlaganfall und koronare Herzkrankheit

Hormonersatztherapie mit systemischer Wirkung wird mit einem erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE), Schlaganfall und koronarer Herzkrankheit verbunden. OeKolg Ovula 0,03 mg, die eine niedrige Estrioldosis enthalten und lokal angewandt werden, sollten das Risiko für eine VTE, einen Schlaganfall oder koronare Herzkrankheit nicht erhöhen.

Zu den allgemein anerkannten Risikofaktoren für VTE gehören persönliche oder familiäre VTE in der Vorgeschichte, erhebliches Übergewicht (BMI > 30 kg/m²) und Lupus erythematodes (SLE). Es gibt keinen Konsens zur möglichen Rolle von varikösen Venen bei VTE. Eine engmaschige Überwachung wird bei diesen Patientinnen empfohlen.

Sonstige Erkrankungszustände

Estrogene mit systemischen Wirkungen können eine Flüssigkeitsretention bewirken oder zu einem Anstieg der Triglyzeride im Plasma führen. Daher sollten Patientinnen mit Herzkrankheiten, renalen Funktionsstörungen oder vorbestehender Hypertriglyzeridämie während der ersten Behandlungswochen sorgfältig beobachtet werden. OeKolg Ovula 0,03 mg enthalten eine niedrige Estrioldosis zur lokalen Behandlung. Deshalb werden systemische Wirkungen nicht erwartet.

Patientinnen, die unter einer schweren Niereninsuffizienz leiden, sollten sorgfältig überwacht werden, da dadurch der Estriol-Blutspiegel erhöht sein kann.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von OeKolg Ovula 0,03 mg

Butylhydroxytoluol kann örtlich begrenzt Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis), Reizungen der Augen und der Schleimhäute hervorrufen.

Hinweis

OeKolg Ovula 0,03 mg sind kein Kontrazeptivum.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nach vaginaler Anwendung der niedrig dosierten OeKolg Ovula 0,03 mg sind keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu erwarten.

Bei gleichzeitiger Anwendung von OeKolg Ovula 0,03 mg und Kondomen aus Latex kann es zu einer Verminderung der Reißfestigkeit und damit zur Beeinträchtigung der Sicherheit von Kondomen kommen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

OeKolg Ovula 0,03 mg sind in der Schwangerschaft nicht indiziert. Wenn es während der Behandlung mit OeKolg Ovula 0,03 mg zur Schwangerschaft kommt, ist die Behandlung sofort abzubrechen.

Die meisten zurzeit vorliegenden epidemiologischen Studien, die hinsichtlich einer un-

Systemorganklasse	Nebenwirkungshäufigkeiten	
	häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	vulvovaginales Brennen, Juckreiz und Schmerz	vaginaler Ausfluss
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Dysurie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes		anorektale Beschwerden

beabsichtigten Estrogenexposition des Embryos oder Fetus relevant sind, zeigen keine teratogenen oder fetotoxischen Wirkungen. Allerdings liegen keine Daten zur fetalen Exposition nach vaginaler Estriolanwendung vor. Bei vorschriftsmäßiger Anwendung der niedrig dosierten OeKolg Ovula 0,03 mg ist jedoch allenfalls eine sehr geringfügige zusätzliche Estriol-Exposition der Frucht zu erwarten, die vernachlässigt werden kann.

Stillzeit

OeKolg Ovula 0,03 mg sind während der Stillzeit nicht indiziert. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass die sehr niedrige Dosis von vaginal angewendetem Estriol in der Stillzeit Auswirkungen zeigt.

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

OeKolg Ovula 0,03 mg haben keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zu Beginn der Behandlung, wenn die Vaginalschleimhaut noch atrophisch ist, können lokale Reizungen wie Hitzeempfindungen, Schmerz und/oder Juckreiz auftreten, aber die Nebenwirkungen sind meist vorübergehend und von schwacher Ausprägung.

Die berichteten Nebenwirkungen werden entsprechend der Häufigkeit des Auftretens klassifiziert:

Siehe Tabelle oben

OeKolg Ovula 0,03 mg sind lokal anzuwendende Vaginalzäpfchen mit einer sehr niedrigen Dosis von Estriol und selbstlimitierender systemischer Verfügbarkeit (belegt als fast vernachlässigbar nach Mehrfachanwendung). Aus diesem Grund ist es sehr unwahrscheinlich, dass die schwerwiegenden Nebenwirkungen auftreten, die mit einer oralen Hormonersatztherapie in Verbindung gebracht werden. Neben diesen wurden andere sehr seltene Nebenwirkungen bei höher dosierter systemischer Estrogen/Gestagen-Therapie berichtet. Dies sind:

- estrogenabhängige gutartige und bösartige Tumore, z. B. Endometriumkrebs und Brustkrebs (siehe auch Abschnitte 4.3 Gegenanzeigen und 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung);
- venöse Thromboembolien, z. B. tiefe Bein- oder Brustvenenthrombose und Lungenembolie, sind häufiger bei Anwenderinnen von Hormonersatztherapie als bei Nichtanwenderinnen. Für weitere Informationen siehe auch Abschnitte 4.3 Gegenanzeigen und 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung;

- Myokardinfarkt und Schlaganfall;
- Erkrankung der Gallenblase;
- Haut- und Unterhauterkrankungen: Chloasma, Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura;
- wahrscheinliche Demenz.

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

Die Toxizität von Estriol ist sehr niedrig. Überdosierungen von OeKolg Ovula 0,03 mg sind bei vaginaler Anwendung sehr unwahrscheinlich.

Symptome, die nach versehentlicher Aufnahme einer hohen Dosis auftreten können, sind Übelkeit, Erbrechen und vaginale Blutungen bei Frauen. Es ist kein Antidot bekannt. Falls erforderlich, kann eine symptomatische Behandlung vorgenommen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Natürliche und halbsynthetische Estrogene, rein

ATC-Code: G03CA04

Der Wirkstoff, halbsynthetisches Estriol, ist chemisch mit dem körpereigenen humanen Estriol identisch.

Bei lokaler Applikation mindert Estriol durch Estrogenmangel bedingte Beschwerden im Bereich der Vagina. In der Scheide zeigen sich statt einem atrophischen Zellbild vorwiegend Intermediär- und zunehmend Superficialzellen; entzündliche Veränderungen bilden sich zurück und das Wiederauftreten einer Döderlein-Flora wird begünstigt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Eine Pharmakokinetikstudie wurde bei postmenopausalen Frauen mit bekannter vaginaler Atrophie durchgeführt, um das Ausmaß der systemischen Verfügbarkeit von Estriol aus OeKolg Ovula 0,03 mg zu untersuchen. Die Vaginalzäpfchen wurden über einen Zeitraum von 21 Tagen einmal täglich vaginal angewendet. Die Einmalgabe von 0,03 mg Estriol erhöhte die mittlere maximale Estriol-Plasmakonzentration (c_{max}) eine

Stunde nach Anwendung auf 42,11 pg/ml. 12 Stunden nach Anwendung erniedrigte sich die Estriol-Plasmakonzentration in allen Patientinnen auf unter 5 pg/ml (LLOQ). Nach täglicher Anwendung über 21 Tage war die Maximalkonzentration nach 2 Stunden 11,9 pg/ml. Dieser Wert liegt auf dem Niveau der postmenopausalen Estriol-Plasmaspiegel. Die mittlere Konzentration (c_{av}) nach Mehrfachanwendung war 2,2 pg/ml.

Estriol liegt im Plasma zu ca. 8 % in freier Form vor, 91 % sind an Albumin und 1 % an SHBG gebunden. Die Metabolisierung in der Leber führt vorwiegend zu Glukuroniden und Sulfaten. Estriol wird in Form von Konjugaten überwiegend renal und zu einem geringen Anteil über die Gallenflüssigkeit eliminiert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die toxikologischen Eigenschaften der Estrogene sind gut bekannt. Präklinische Daten aus konventionellen Studien zur chronischen Toxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential zeigten keine speziellen Risiken für den Menschen, außer denen, die bereits in anderen Kapiteln der Fachinformation beschrieben sind.

Präklinische Daten zur vaginalen Anwendung von Estriol liegen nicht vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Butylhydroxytoluol (Ph. Eur.)
Glycerolmono/bis [(Z-R)-12-hydroxy-octadec-9-enoat]
Hartfett
Macrogolcetylstearylether (Ph. Eur.).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Faltschachtel mit Aluminiumstreifen mit Vaginalzäpfchen

OP mit 10 Vaginalzäpfchen
OP mit 20 Vaginalzäpfchen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

DR. KADE/BESINS Pharma GmbH
Rigistraße 2
12277 Berlin
Telefon: (030) 72 08 2-0
Telefax: (030) 72 08 2-200
E-Mail.: info@kade.de
www.kade.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

85463.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

12.06.2013

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt