

1. Bezeichnung des Arzneimittels

CORDES® ESTRIOL 0,05 %Vaginalcreme

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 g Vaginalcreme enthält: Wirkstoff: Estriol, 0,5 mg

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Cetylstearylalkohol 50 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Vaginalcreme

CORDES® ESTRIOL ist eine weiße Creme.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Durch Estrogenmangel bedingte Veränderungen wie

- entzündliche Veränderungen der Scheidenhaut mit Gewebsschwund während und nach den Wechseljahren,
- Schmerzen beim Geschlechtsverkehr wegen trockener Scheide,
- Ausfluss,
- Juckreiz an den Schamlippen;

Vor- und Nachbehandlung bei vaginalen Operationen bei Frauen mit Estrogenmangel;

Vorbehandlung und Aufhellung vor zytologischem Abstrich;
Zusatzbehandlung bei vaginalen Infektionen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Bei vaginaler Behandlung sollte während der ersten drei Wochen eine tägliche Dosis von 0,5 mg (ausnahmsweise, falls erforderlich, bis maximal 1,0 mg) Estriol nicht überschritten werden. Danach ist auf eine Erhaltungsdosis von zweimal wöchentlich 0,5 mg überzugehen. Eine vaginale Anwendung in höherer Dosierung ist nicht angezeigt.

CORDES® ESTRIOL wird – abhängig von dem zu behandelnden Krankheitsbild – in unterschiedlichen Dosierungen eingesetzt:

a) Bei entzündlichen Veränderungen der Scheidenschleimhaut mit Gewebsschwund während und nach den Wechseljahren:

Ein durch Applikatorfüllung abgemessener Strang (bis zur 1,0-Strichmarke; ca. 0,5 mg Estriol) wird in der 1. Woche einmal täglich, anschließend zweimal wöchentlich angewendet.

b) Bei der Vor- und Nachbehandlung von vaginalen Operationen:

- vor der Operation: vaginal 1 × täglich 1 Applikatorfüllung bis zur 2,0-Strichmarke (ca. 1 mg Estriol) über 2 Wochen
- nach der Operation: vaginal 2 × wöchentlich 1 Applikatorfüllung bis zur 1,0-Strichmarke

c) Bei der Vorbehandlung und Aufhellung vor zytologischem Abstrich:

vaginal 1 × täglich 1 Applikatorfüllung bis zur 1,0-Strichmarke über 1–2 Wochen vor dem Abstrich

d) Als Zusatzbehandlung bei vaginalen Infektionen unterschiedlicher Ursache:

vaginal 1 × täglich 1 Applikatorfüllung bis zur 1,0-Strichmarke während der ersten beiden Wochen, anschließend vaginal 2 × wöchentlich 1 Applikatorfüllung bis zur 1,0-Strichmarke.

e) Bei Juckreiz an den Schamlippen

Ein durch Applikatorfüllung abgemessener Strang (bis zur 1,0-Strichmarke; ca. 0,5 mg Estriol) CORDES® ESTRIOL Vaginalcreme wird einmal täglich mit den Fingern auf die erkrankten Hautpartien aufgetragen

[1 Applikatorfüllung bis zur 1,0-Strichmarke = 1 g Creme, entspricht 0,5 mg Estriol;

1 Applikatorfüllung bis zur 2,0-Strichmarke = 2 g Creme, entspricht 1 mg Estriol]

Sowohl für den Beginn als auch für die Fortführung einer Behandlung postmenopausaler Symptome ist die niedrigste wirksame Dosis für die kürzest mögliche Therapieanwendung anzuwenden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Zur vaginalen Anwendung und zum Auftragen auf die Haut im äußeren Vaginalbereich.

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;
- bestehende venöse thromboembolische Erkrankung (v.a. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie);
- schwere Niereninsuffizienz (dekompensierte Retention);
- bekannte Überempfindlichkeit gegen Estriol oder einen der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Cetylstearylalkohol kann örtlich begrenzt Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis) hervorrufen.

Falls es zu Reizungen der Haut und Schleimhaut kommt, sollte die Anwendung weniger häufig erfolgen oder abgebrochen werden. Spezielle Gegenmaßnahmen sind nicht erforderlich.

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 CORDES® ESTRIOL 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 CORDES® ESTRIOL 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 CORDES® ESTRIOL auftritt bzw. sich verschlechtert:

- Endometriumhyperplasie in der Vorgeschichte (s. u.);
- 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 (schwere) Kopfschmerzen;
- systemischer Lupus erythematoses;
- Nierenfunktionsstörungen sowie Flüssigkeitsretention durch Nierenerkrankungen (siehe auch 4.3 Gegenanzeigen);
- akute Lebererkrankung (z. B. Leberadenom) oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die relevanten Leberenzym-Werte nicht normalisiert haben;
- Hypertonie;
- fibrozystische Mastopathie.

Gründe für einen sofortigen Therapieabbruch:

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

- 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 Herzerkrankung, Schlaganfall, wahrscheinliche Demenz, Ovarialkarzinom und Gallenblasenerkrankung festgestellt. Studien vergleichbarer Größe und Aussagekraft zu den Risiken einer vaginalen Estriolanwendung wurden nicht durchgeführt. Die wenigen

zur Zeit für eine vaginale Estriolanwendung vorliegenden Daten weisen nicht auf vergleichbare Risiken mit einer systemischen Hormonsubstitutionstherapie 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 des Endometriums 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.

CORDES® ESTRIOl ist kein Kontrazeptivum.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Antibiotika kann die Wirkung von Cordes® Estriol vorübergehend abgeschwächt werden.

Hinweis

Bei der Behandlung mit CORDES® ESTRIOl im Genital- oder Analbereich kann es wegen der als Hilfsstoffe enthaltenen Fette und Emulgatoren bei gleichzeitiger Anwendung von Kondomen aus Latex zu einer Verminderung der Reißfestigkeit und damit zur Beeinträchtigung der Sicherheit von Kondomen kommen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

CORDES® ESTRIOl ist in der Stillzeit nicht indiziert.

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

CORDES® ESTRIOl hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr Selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle unten

Meldung des Verdachts von Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts von 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: <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: Estrogene
ATC-Code: G03CA04

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 Superficialzellen; entzündliche Veränderungen bilden sich zurück und das Wiederauftreten einer Döderlein-Flora wird begünstigt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die therapeutische Wirksamkeit von CORDES® ESTRIOl 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 0,5 mg Estriol (entspricht 1 Applikatorfüllung bis zur 1,0-Strichmarke) wird eine mittlere maximale Estriol-Serumkonzentration von 144,2 pg/ml im Mittel nach 2 h erreicht.

Verteilung

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

Metabolisierung

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

Elimination

Die Plasmahalbwertszeit des unkonjugierten Estriols beträgt 9–10 Stunden. Nach 4 Stunden liegen bis zu 90 % in unwirksamer konjugierter Form vor.

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 tiereperimentelle Untersuchungsergebnisse mit Estrogenen nur einen beschränkten prädiktiven Wert für die Anwendung am Menschen.

Organklasse (MedDra)	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	gelegentlich	Mastodynie (während der ersten Behandlungswochen) Hitzegefühl oder Juckreiz in der Vagina (bei Behandlungsbeginn)
	Selten	Uterusblutungen (auch nach Absetzen)
Allgemeine Störungen und Veränderungen an der Applikationsstelle	gelegentlich	Gewichtszunahme durch Zurückhalten von Flüssigkeit im Körper
	Selten	(migräneartige) Kopfschmerzen
Erkrankung der Gefäße	Gelegentlich	Erhöhung des Blutdruckes
Erkrankung des Gastrointestinaltraktes	Gelegentlich	Übelkeit und andere gastrointestinale Beschwerden
Erkrankung des Muskel-Skelettsystems, des Bindegewebes und der Knochen	sehr selten	Beinkrämpfe oder „schwere Beine“
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr selten	allergische Hautreaktionen (mit Juckreiz, Rötung, Schwellung)

Bei Versuchstieren zeigten Estriol und andere Estrogene nach systemischer Gabe bereits in relativ geringer Dosierung einen embryolethalen Effekt. Missbildungen des Urogenitaltraktes 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 Potential 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

Als Konservierungsmittel: 2-Phenoxyethanol
Cetylstearylalkohol,
Poly(oxyethylen)-20-glycerolmonostearat,
Glycerolmonostearat,
Isopropylmyristat,
Carbomer,
Natriumhydroxid,
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 48 Monate. Nach Anbruch ist das Arzneimittel 36 Monate verwendbar, jedoch nicht über das Verfalldatum hinaus. Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminiumtuben mit 50 g **N2** und 100 g **N3** Creme plus Applikator

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Dr. August Wolff GmbH & Co. KG
Arzneimittel
Sudbrackstr. 56
33611 Bielefeld

Tel: (0521) 8808-05
Fax: (0521) 8808-334
E-Mail: info@wolff-arzneimittel.de

8. Zulassungsnummer

7193.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
12.12.1986
Datum der Verlängerung der Zulassung:
12.02.2009

10. Stand der Information

November 2014

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt