

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

OeKolp®-Tabletten 2 mg

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 2,0 mg Estriol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei Estrogenmangelsymptomen nach der Menopause.

OeKolp-Tabletten 2 mg sind nur zur Anwendung bei hysterektomierten Frauen bestimmt (s. auch Abschnitt 4.3).

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

Dosierung

Zur Behandlung klimakterischer Beschwerden werden in der Regel über mehrere Wochen täglich abends 1–2 OeKolp-Tabletten 2 mg (2–4 mg Estriol) eingenommen. In der Regel ist die tägliche Gesamtdosis auf 4 mg Estriol (2 Tabletten) zu begrenzen.

Patientinnen, die bisher keine Hormonsubstitutionstherapie durchgeführt haben oder die ein anderes Präparat zur kontinuierlichen Hormonsubstitution angewandt haben, können zu jedem beliebigen Zeitpunkt die Behandlung mit OeKolp-Tabletten 2 mg beginnen. Patientinnen, bei denen die Hormonsubstitutionstherapie mit einer zyklischen Einnahmepause durchgeführt wird, sollen den begonnenen Behandlungszyklus mit dem bisherigen Präparat beenden und die Einnahme von OeKolp-Tabletten 2 mg im Anschluss an die Einnahmepause beginnen.

Art und Dauer der Anwendung

Die Tabletten sollen abends vor dem Schlafengehen mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden.

Der Arzt entscheidet, ob OeKolp-Tabletten 2 mg dabei entweder ohne Unterbrechung eingenommen oder nach jeweils 4 Wochen eine einwöchige Pause eingelegt werden soll. Über die Beendigung der Therapie entscheidet ebenfalls der Arzt.

Bei anfänglicher Anwendung höherer oraler Dosen sollte nach Erreichen des Maximal-effekts, spätestens nach 2 Monaten, eine stufenweise Reduzierung auf eine Erhaltungsdosis von ½ – 1 OeKolp-Tablette 2 mg täglich erfolgen.

Vorgehen bei vergessener Einnahme

Wurde die Einnahme vergessen und der normale Einnahmezeitpunkt um nicht mehr als 12 Stunden überschritten, ist die Einnahme nachzuholen, sobald die Patientin die vergessene Einnahme bemerkt.

Wurde der normale Einnahmezeitpunkt um mehr als 12 Stunden überschritten, sollte die vergessene Einnahme nicht nachgeholt werden. Die Einnahme wird dann am nächsten normalen Einnahmezeitpunkt fortgesetzt.

4.3 Gegenanzeigen

- Frauen mit Uterus,
- frühere oder bestehende Endometriose,
- bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht,
- estrogenabhängiger maligner Tumor bzw. ein entsprechender Verdacht,
- nicht abgeklärte Blutung im Genitalbereich,
- 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 Erkrankung (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 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 vorzeitiger 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 an 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 bildgebender Verfahren wie 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. Dies gilt auch für den Fall, dass eine der nachfolgend genannten Situationen oder Erkrankungen im Laufe der aktuellen Hormonsubstitutionstherapie mit OeKolp-Tabletten 2 mg auftritt bzw. sich verschlechtert:

- 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);
- Epilepsie;
- Asthma;
- Otosklerose.

Gründe für einen sofortigen Therapieabbruch sind:

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.

Weitere Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen

Wie im Folgenden aufgeführt, wurde in randomisierten (WHI-Studie) und epidemiologischen Studien für eine Hormonersatztherapie mit systemisch angewendeten Estrogenen (z. B. konjugierte equine Estrogene) kombiniert mit Gestagenen bzw. als Estrogenmonotherapie ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs, venöse Thromboembolie (VTE), koronare Herzerkrankung, Schlaganfall, Demenz und Ovarialkarzinom festgestellt (s. u.). Studien vergleichbarer Größe und Aussagekraft zu den Risiken einer oralen Anwendung von Estriol, insbesondere bei Frauen ohne Gebärmutter, liegen nicht vor. Daher ist nicht bekannt, ob und in welchem Ausmaß solche Risiken auch mit einer oralen Estriolbehandlung verbunden sind.

Brustkrebs

Die vorliegenden Erkenntnisse weisen auf ein insgesamt erhöhtes, von der Anwendungsdauer abhängiges Brustkrebsrisiko für Frauen hin, die Estrogen-Gestagen-Kombinationen anwenden. Möglicherweise gilt

dies auch für eine HRT mit Estrogen-Monopräparaten.

Kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie

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).

Estrogen-Monotherapie

Die WHI-Studie zeigte kein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei hysterektomierten Frauen unter einer Estrogen-Monotherapie. Beobachtungsstudien haben unter einer Estrogen-Monotherapie meist ein geringfügig erhöhtes Risiko für eine Brustkrebsdiagnose gezeigt, das jedoch wesentlich niedriger war als das Risiko bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationen (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.

Ovarialkarzinom

Das Ovarialkarzinom ist viel seltener als Brustkrebs. Die Langzeitanwendung (mindestens 5–10 Jahre) von Estrogen-Monarzneimitteln zur Hormonsubstitutionstherapie ist mit einem leicht erhöhten Ovarialkarzinom-Risiko verbunden (siehe Abschnitt 4.8). Einige Studien einschließlich der WHI-Studie deuten darauf hin, dass das entsprechende Risiko unter der Langzeitanwendung einer kombinierten HRT vergleichbar oder geringfügig geringer ist (siehe Abschnitt 4.8).

Venöse Thromboembolie

Eine HRT ist mit einem 1,3–3fach 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 erythematodes (SLE) und Krebs. Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen bei VTE.

Wie bei allen postoperativen Patienten müssen vorbeugende Maßnahmen zur Verhin-

derung einer VTE nach der Operation berücksichtigt werden. Bei längerer Immobilisierung nach einer geplanten 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 begrenzten 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 (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patientinnen unter einer dauerhaften Behandlung mit Antikoagulantien sollte vor der Anwendung 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 sollten darauf hingewiesen werden, dass sie sofort Kontakt mit einem Arzt aufnehmen müssen, wenn sie mögliche Symptome einer Thromboembolie bemerken (insbesondere schmerzhafte Schwellung eines Beines, plötzlicher Schmerz im Brustkorb, Atemnot).

Koronare Herzkrankheit

Es gibt keine Hinweise aus randomisierten kontrollierten Studien, dass eine kombinierte HRT mit Estrogen und Gestagen oder Estrogen-Monotherapie Frauen vor einem Myokardinfarkt schützt, unabhängig davon, ob bei ihnen eine koronare Herzkrankheit vorliegt oder nicht.

Kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie:

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 mit Estrogen und Gestagen zurückgehen, bei prämenopausalen gesunden Frauen sehr gering. Die Zahl steigt jedoch mit zunehmendem Alter.

Estrogen-Monotherapie:

In randomisierten kontrollierten Studien wurden keine Hinweise für ein erhöhtes Risiko einer koronaren Herzkrankheit bei hysterektomierten Frauen unter einer Estrogen-Monotherapie gefunden.

Schlaganfall

Die kombinierte Behandlung mit Estrogen und Gestagen und die Estrogen-Monotherapie sind mit einem bis zu 1,5fach 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).

Sonstige Erkrankungszustände

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 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, Alpha₁-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.

Hinweis:

OeKolg-Tabletten 2 mg enthalten Lactose-Monohydrat. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten OeKolg-Tabletten 2 mg nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der Metabolismus der Estrogene kann durch die gleichzeitige Anwendung von Substanzen verstärkt werden, die Arzneimittel-metabolisierende Enzyme, vor allem die Cytochrom P 450 Enzyme, induzieren. Zu diesen Substanzen gehören Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) und Antiinfektiva (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz).

Ritonavir und Nelfinavir haben, wenn sie zeitgleich mit Steroidhormonen angewandt werden, enzymstimulierende Eigenschaften, obwohl sie eigentlich als starke Enzymhemmer bekannt sind.

Tabelle 1

Systemorganklasse	Nebenwirkungshäufigkeit		
	gelegentlich > 1/1.000; < 1/100	selten > 1/10.000; < 1/1.000	sehr selten < 1/10.000
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	gastrointestinale Beschwerden (z. B. Übelkeit)		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Beinkrämpfe, „schwere Beine“
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Schmierblutungen, zervikale Hypersekretion, Fluor; Brustspannen und Mastalgie, vor allem zu Beginn der Behandlung		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ödeme mit vorübergehender Gewichtszunahme		

Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können den Metabolismus der Estrogene induzieren.

Klinisch kann ein erhöhter Estrogenmetabolismus zu einer verminderten Wirkung dieses Hormons führen.

Bei gleichzeitiger Einnahme mit Antidiabetika kann sich die Kohlenhydrattoleranz verändern.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Nicht zutreffend, da OeKolg-Tabletten 2 mg ausschließlich für Frauen ohne Uterus indiziert sind.

Stillzeit

OeKolg-Tabletten 2 mg sind in der Stillzeit nicht indiziert.

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

OeKolg-Tabletten 2 mg haben keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die unter der Behandlung mit OeKolg-Tabletten 2 mg auftreten können, sind in der folgenden Tabelle – geordnet nach Systemorganklassen – aufgeführt.

Siehe Tabelle 1

Brustkrebs

Bei Frauen, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie über mehr als 5 Jahre durchgeführt hatten, war das Risiko für eine Brustkrebsdiagnose bis zu 2fach 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 2 und 3

Ovarialkarzinom

Langzeitanwendung von Estrogen-Monoarzneimitteln und von Estrogen-Gestagen-Kombinationsarzneimitteln zur HRT ist mit einem geringfügig erhöhten Ovarialkarzinom-Risiko verbunden. Die Million Women Study ergab nach 5 Jahren HRT einen zusätzlichen Fall pro 2.500 Anwenderinnen.

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 1,3–3fache erhöht. Das Auftreten eines solchen Ereignisses ist während des ersten Behandlungsjahres wahrscheinlicher als in den Folgejahren der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4). Die diesbezüglichen Ergebnisse

der WHI-Studien sind in der folgenden Tabelle dargestellt:

Siehe Tabelle 4 auf Seite 4

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 1,5fach erhöhten Risiko für einen ischämischen Schlaganfall. Das Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall ist unter einer HRT nicht erhöht.

Tabelle 2: **Million Women Study (MWS) – Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger HRT**

Altersgruppe (Jahre)	Zusätzliche Fälle bei 1.000 HRT-Nicht-anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren*	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)

* bezogen auf die Ausgangs-Inzidenzrate in den Industrieländern

Hinweis: Da die Ausgangs-Inzidenzen für Brustkrebs in den EU-Ländern unterschiedlich sind, variiert auch entsprechend die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle.

[#] Relatives Risiko insgesamt. Das relative Risiko ist nicht konstant, sondern steigt mit zunehmender Anwendungsdauer.

Tabelle 3: **WHI-Studien in USA – zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger HRT**

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz bei 1.000 Frauen im Placeboarm 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	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)

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

[†] 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.

Tabelle 4: WHI-Studien – zusätzliches Risiko für VTE nach 5-jähriger HRT

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placeboarm 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

Tabelle 5: Kombinierte WHI-Studien – zusätzliches Risiko für ischämischen Schlaganfall** nach 5-jähriger HRT-Anwendung

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placeboarm 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 ischämischem und haemorrhagischem Schlaganfall unterschieden.

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 5

Im Zusammenhang mit einer Estrogen-/Gestagen-Behandlung wurden weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen beobachtet:

- 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

Brustspannen und -schmerzen, Ödeme, Gewichtszunahme, Übelkeit und Erbrechen können Anzeichen einer relativen Überdosierung von Estriol sein. Die genannten Symptome erfordern keine spezifische Behandlung und können durch Dosisreduktion oder Therapieabbruch beseitigt werden.

Auch wenn Kinder akzidentiell estriolhaltige Präparate einnehmen, ist nicht mit schweren Intoxikationen zu rechnen. Es können Übelkeit und Bauchschmerzen auftreten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Natürliche und halbsynthetische Estrogene, rein

ATC-Code: G03CA04

Der Wirkstoff Estriol in OeKolg-Tabletten 2 mg ist chemisch und biologisch mit dem körpereigenen, humanen Estriol identisch. Estriol substituiert den Verlust der Estrogenproduktion bei menopausalen Frauen und lindert damit verbundene Beschwerden. Estriol ist das schwächste der körpereigenen Estrogene.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Estriol wird nach oraler Gabe vom Darm rasch und vollständig resorbiert und im Gastrointestinaltrakt bzw. in der Leber extensiv metabolisiert, so dass nur ca. 1–2 % unverändert in den Kreislauf gelangen. Im Blut ist es zu ca. 90 % an Albumin gebunden.

Nach einmaliger Einnahme von 8 mg Estriol aus OeKolg-Tabletten 2 mg wird das Blutspiegelmaximum (ca. 130 pg/ml) innerhalb von ca. 1 Stunde erreicht. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 3 Std., nach 8–10 Std. ist der Ausgangswert in etwa wieder erreicht.

Nach mehrtägiger Gabe von Estriol wird ein annähernd gleich bleibender Blutspiegel (bei Einnahme von 5 mg Estriol ca. 100–150 pg/ml) erreicht.

Estriol wird in der Leber vorwiegend in (unwirksame) Glukuronide bzw. Sulfate überführt und als solche zu ca. 90 % rasch über die Nieren ausgeschieden. Die restlichen Konjugate gelangen über die Galle in den Darm und unterliegen einem enterohepatischen Kreislauf, ohne dass es jedoch zu einer nennenswerten Rückresorption von freiem Estriol ins Blut kommt.

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 beim Menschen.

Bei Versuchstieren zeigten Estriol und andere Estrogene bereits in relativ geringer Dosierung einen embryonalen Effekt. Missbildungen des Urogenitaltraktes und Feminisierung männlicher Feten wurden beobachtet.

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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Calciumstearat, mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Lactose-Monohydrat, vorverkleisterte Maisstärke, Povidon, Talkum.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blister mit Tabletten

OP mit 30 Tabletten N 1OP mit 60 Tabletten N 2OP mit 100 Tabletten N 3

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

5247.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

09.04.1985/03.08.2009

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt