

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

OeKolg[®] forte Ovula 0,5 mg
Vaginalzäpfchen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Vaginalzäpfchen enthält 0,5 mg Estriol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Butylhydroxytoluol

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Vaginalzäpfchen

Homogene, weiße Vaginalzäpfchen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Lokale Behandlung von vaginalen Estrogenmangelsymptomen nach der Menopause.

Diagnostik:

- Zur Aufhellung eines schwer beurteilbaren atrophischen Zellbildes im Vaginalabstrich.

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 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.

Zur Aufhellung eines schwer beurteilbaren atrophischen Zellbildes im Vaginalabstrich wird über 1 bis 2 Wochen vor dem Abstrich täglich ein Vaginalzäpfchen angewendet.

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

Art der Anwendung

OeKolg forte Ovula 0,5 mg werden am besten abends vor dem Schlafengehen tief intravaginal eingeführt.

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

- 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 (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 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 Hormonersatztherapie (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 HRT 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 Mammographie, sind entsprechend der gegenwärtig üblichen Vorsorgepraxis und den klinischen Notwendigkeiten der einzelnen Frau durchzuführen.

Vaginalinfektionen sollten vor Beginn einer Therapie mit OeKolg forte Ovula 0,5 mg spezifisch behandelt werden.

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 berücksichtigt werden, dass diese Situationen oder Erkrankungen im Laufe der Hormonsubstitutionstherapie mit OeKolg forte Ovula 0,5 mg erneut auftreten bzw. sich verschlechtern können:

- Leiomyom (Uterusmyom) oder Endometriose;
- Risikofaktoren für Thromboembolien (siehe unten);
- Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumoren, 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 Vorgeschichte (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 das Risiko für Endometriumhyperplasie und -karzinom bei längerfristiger **systemischer** Estrogen-Monotherapie erhöht.

Für estriolhaltige Arzneimittel zur vaginalen Anwendung wird die Zugabe eines Gestagens nicht empfohlen.

Die Endometriumsicherheit bei Langzeit- (mehr als ein Jahr) oder wiederholter Anwendung von lokal vaginal verabreichtem Estrogen ist unklar. Daher sollte die Therapie bei wiederholter Anwendung mindestens jährlich überprüft werden.

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

Sollten zu irgendeiner Zeit während der Behandlung (Schmier-)Blutungen auftreten, müssen die Ursachen abgeklärt werden. Zum Ausschluss einer malignen Entartung kann eine Endometriumbiopsie erforderlich sein.

Die folgenden Risiken wurden mit einer systemischen HRT in Verbindung gebracht und gelten in geringerem Ausmaß für vaginal angewendete Estriolpräparate. Sie sollten jedoch im Fall von Langzeit- oder wiederholter Anwendung dieses Arzneimittels in Betracht gezogen werden.

Brustkrebs

Die epidemiologische Evidenz aus einer großen Metaanalyse weist auf kein zusätzliches Brustkrebsrisiko bei Frauen ohne Brustkrebs in der Anamnese hin, die niedrig dosierte Estrogene vaginal anwenden. Es ist nicht bekannt, ob die vaginale Anwendung niedrig dosierter Estrogene das Wiederauftreten von Brustkrebserkrankungen fördert.

Ovarialkarzinom

Das Ovarialkarzinom ist viel seltener als Brustkrebs.

Epidemiologische Erkenntnisse einer großen Metaanalyse lassen auf ein leicht erhöhtes Risiko bei Frauen schließen, die im Rahmen einer **systemischen** HRT Estrogen-Monoarzneimittel anwenden, das sich innerhalb von 5 Anwendungsjahren zeigt und nach Beendigung der Behandlung im Laufe der Zeit abnimmt.

Venöse Thromboembolie

Eine **systemische** HRT ist mit einem 1,3- bis 3-fach erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) verbunden, d.h. 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 erythematosus (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 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 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 (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patientinnen unter einer dauerhaften Behandlung mit Antikoagulanzen sollte vor der Anwendung einer HRT das Nutzen-Risi-

ko-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 Beins, plötzlicher Schmerz im Brustkorb, Atemnot).

Koronare Herzkrankheit**HRT nur mit Estrogen**

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

Ischämischer Schlaganfall

Eine **systemische** Estrogen-Monotherapie ist mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten Risiko für einen ischämischen Schlaganfall 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 Erkrankungen

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.

Exogen verabreichte Estrogene können Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.

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 des 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 (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.

Hinweis

OeKolg forte Ovula 0,5 mg sind kein Kontrazeptivum.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aufgrund der vaginalen Anwendung und minimaler systemischer Resorption ist das Auftreten von klinisch relevanten Wechselwirkungen mit OeKolg forte Ovula 0,5 mg unwahrscheinlich. Jedoch sollten Wechselwirkungen mit anderen lokal angewendeten vaginalen Behandlungen in Betracht gezogen werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von OeKolg forte Ovula 0,5 mg und Kondomen aus Latex kann es zu einer Verminderung der Reißfestigkeit und damit zur Beeinträchtigung der Sicherheit von Kondomen kommen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

OeKolg forte Ovula 0,5 mg sind in der Schwangerschaft nicht indiziert. Wenn es während der Behandlung mit OeKolg forte Ovula 0,5 mg zur Schwangerschaft kommt, sollte die Behandlung sofort abgebrochen werden.

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

OeKolg forte Ovula 0,5 mg sind in der Stillzeit nicht indiziert.

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

OeKolg forte Ovula 0,5 mg haben keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen können während der Anwendung von OeKolg forte Ovula 0,5 mg auftreten:

Siehe Tabelle 1 auf Seite 3.

Klasseneffekte im Zusammenhang mit der systemischen HRT

Die folgenden Risiken wurden mit einer systemischen HRT in Verbindung gebracht und gelten in geringerem Ausmaß für vaginal angewendete Estriolpräparate.

Tabelle 1

Systemorganklasse	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)
Gefäßkrankungen	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; Reizungen der Vagina mit Hitzegefühl, Juckreiz, Brennen und Rötungen; zervikale Hypersekretion; Fluor	Uterusblutungen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ödeme mit vorübergehender Gewichtszunahme	(migräneartige) Kopfschmerzen	

Ovarialkarzinomrisiko

Die Anwendung einer **systemischen** HRT ist mit einem geringfügig erhöhten Risiko verbunden, dass ein Ovarialkarzinom diagnostiziert wird (siehe Abschnitt 4.4). Aus einer Metaanalyse 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 %-KI 1,31–1,56). Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die eine HRT 5 Jahre lang anwenden, tritt etwa ein zusätzlicher Fall pro 2.000 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 2.000 Frauen diagnostiziert.

Risiko venöser Thromboembolien

Das Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie (VTE), d.h. einer Thrombose der tiefen Bein- bzw. Beckenvenen oder einer Lungenembolie, ist bei einer **systemischen** HRT um das 1,3- bis 3-Fache 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 Tabelle 2 dargestellt.

Risiko für ischämischen Schlaganfall

Die Anwendung einer **systemischen** HRT ist verbunden mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten Risiko für einen ischämischen Schlaganfall. Das Risiko für einen hämorrhagischen 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 3.

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

- Erkrankung der Gallenblase;
- Haut- und Unterhauterkrankungen: Chloasma, Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura;

Tabelle 2 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)

* Studie bei Frauen ohne Uterus

Tabelle 3 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 hämorrhagischem Schlaganfall unterschieden.

- 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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die therapeutische Wirksamkeit von OeKolg forte Ovula 0,5 mg 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 OeKolg forte Ovula 0,5 mg werden maximale Blutspiegel von im Mittel 280 pg/ml erreicht. Für t_{max} wurde ein Median von 2,25 h ermittelt.

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

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 am 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.

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen, außer denen, die bereits in anderen Abschnitten dieser Fachinformation beschrieben sind.

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

Aluminiumfolie

OP mit 10 Vaginalzäpfchen
 OP mit 15 Vaginalzäpfchen
 OP mit 20 Vaginalzäpfchen
 OP mit 30 Vaginalzäpfchen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Besins Healthcare Germany GmbH
 Mariendorfer Damm 3
 12099 Berlin
 Telefon: +49 30 408199-0
 Telefax: +49 30 408199-100
 E-Mail: medizin@besins-healthcare.com
 www.besins-healthcare.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

22684.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 22. Oktober 1996
 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 23. Dezember 2005

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
 60329 Frankfurt