

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

OeKolp® Ovula 0,03 mg
Vaginalzäpfchen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Vaginalzäpfchen enthält 0,03 mg Estriol.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
1 Vaginalzäpfchen enthält max. 0,008 mg Butylhydroxytoluol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Vaginalzäpfchen
Weiße, homogene Vaginalzäpfchen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lokale Behandlung von vaginalen Estrogenmangelsymptomen bei postmenopausalen Frauen.

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.

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

Für Estrogenprodukte zur vaginalen Anwendung, bei denen die systemische Exposition gegenüber dem Estrogen sehr niedrig ist, wird die Zugabe eines Gestagens nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

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

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 (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.

OeKolp Ovula 0,03 mg dürfen nicht mit estrogenhaltigen Arzneimitteln zur systemischen Behandlung kombiniert werden, da keine Studien zur Sicherheit und den Risiken von Estrogenkonzentrationen vorliegen, die bei der kombinierten Behandlung erreicht werden.

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 oder dem medizinischen Fachpersonal 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 OeKolp Ovula 0,03 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 OeKolp Ovula 0,03 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 erythematodes (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

Für eine vaginale Estriolmonotherapie wurde ein erhöhtes Risiko für Endometriumhyperplasie oder Uteruskarzinom nicht belegt.

Bei Frauen mit intaktem Uterus ist das Risiko für Endometriumhyperplasie und -karzinom bei längerfristiger systemischer Estrogen-Monotherapie erhöht.

Für Estrogenprodukte zur vaginalen Anwendung, bei denen die systemische Exposition gegenüber dem Estrogen sehr niedrig ist, 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 Estrogenpräparate, bei denen die systemische Estrogenexposition sehr niedrig ist. 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 Brustkrebskrankungen 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, 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 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.

Bei Patientinnen unter einer dauerhaften Behandlung mit Antikoagulanzen sollte vor der Anwendung einer HRT das Nutzen-Risiko-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 (z. B. schmerzhafte Schwellung eines Beins, plötzlicher Schmerz im Brustkorb, Atemnot).

Koronare Herzkrankheit (KHK)

HRT nur mit Estrogen

In randomisierten, kontrollierten Studien wurden keine Hinweise für ein erhöhtes Risiko einer koronaren Herzkrankheit bei systemisch therapierten 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 ge-

schlechtshormonbindende 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 Ovula 0,03 mg sind kein Kontrazeptivum.

Der Bestandteil 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 Ovula 0,03 mg unwahrscheinlich. Jedoch sollten Wechselwirkungen mit anderen lokal angewendeten vaginalen Behandlungen in Betracht gezogen werden.

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 Fertilität, 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, 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. 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

OeKolp 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 1.

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 Estrogenpräparate, bei denen die systemische Exposition gegenüber dem Estrogen sehr niedrig ist.

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.

Tabelle 1

Systemorganklasse	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		anorektale Beschwerden
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Dysurie	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	vulvovaginales Brennen, Juckreiz und Schmerz	vaginaler Ausfluss

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.

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;
- 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

Die Toxizität von Estriol ist sehr niedrig. Überdosierungen von OeKolp 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. Vaginal appliziertes Estriol lindert die Symptome von durch Estrogenmangel bedingter vaginaler Atrophie bei postmenopausalen Frauen. In der Scheide zeigen sich statt eines atrophischen Zellbildes vorwiegend Intermediär- und zunehmend Superfizialzellen; entzündliche Veränderungen bilden sich zurück und das Wiederauftreten einer Döderlein-Flora wird begünstigt.

Die Überlegenheit von OeKolp Ovula 0,03 mg im Vergleich zu Placebo bei der lokalen Behandlung vaginaler Atrophie wurde in einer randomisierten, doppelblinden klinischen Studie mit 438 postmenopausalen Frauen gezeigt. Die intravaginale Verabreichung niedriger Dosen OeKolp Ovula 0,03 mg führte nach 12 Behandlungswochen sowohl zu einer signifikanten Verbesserung objektiver Wirksamkeitsvariablen (Vaginal Maturation Index [VMI], vaginaler pH-Wert) als auch zu einer erheblichen Linderung subjektiver Symptome (Most Bothersome Symptoms/MBSS) (p-Wert < 0,001 für alle drei Parameter).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Eine Pharmakokinetikstudie wurde bei postmenopausalen Frauen mit bekannter vaginaler Atrophie durchgeführt, um das Ausmaß der systemischen Exposition gegenüber Estriol aus OeKolp 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 war die Estriol-Plasmakonzentration in allen Patientinnen auf unter 5 pg/ml (LLOQ) gesunken. 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.

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

Die toxikologischen Eigenschaften der Estrogene sind gut bekannt. 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.

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-hydroxyoctadec-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

Streifen aus Aluminium/PE-Verbundfolie mit Vaginalzäpfchen in einer Faltschachtel.

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

OP mit 24 Vaginalzäpfchen
OP mit 30 Vaginalzäpfchen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den lokalen Anforderungen zu beseitigen.

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

85463.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
12. Juni 2013

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
21. Mai 2019

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt