BESINS HEALTHCARE

OeKolp®-Tabletten 2 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

OeKolp®-Tabletten 2 mg

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 2 mg Estriol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiße, runde Tablette mit Bruchkerbe.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei Estrogenmangelsymptomen bei Frauen nach der Menopause.

OeKolp-Tabletten sind nur zur Anwendung bei hysterektomierten Frauen bestimmt (siehe Abschnitt 4.3).

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

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

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

Patientinnen, die bisher keine Hormonsubstitutionstherapie durchgeführt haben oder die ein anderes Präparat zur kontinuierlichen Hormonsubstitution angewendet haben, können zu jedem beliebigen Zeitpunkt die Behandlung mit OeKolp-Tabletten 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 im Anschluss an die Einnahmepause beginnen.

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

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

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 (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 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 geeigneter 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. Es sollte berücksichtigt werden, dass diese Situationen oder Erkrankungen im Laufe der Hormonsubstitutionstherapie mit OeKolp-Tabletten erneut auftreten bzw. sich verschlechtern können:

- 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);
- 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.

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 Estrogen-Monotherapie ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs, venöse Thromboembolie (VTE), koronare Herzerkrankung, Schlaganfall, Demenz und Ovarialkarzinom festgestellt (siehe unten).
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
Es gibt Belege für ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen, die eine kombinierte HRT

mit Estrogen und Gestagen oder eine HRT nur mit Estrogen erhalten; dieses Risiko ist von der Dauer der HRT abhängig.

Kombinierte Therapie mit Estrogen und Gestagen:
- Im Rahmen der randomisierten, placebokontrollierten Studie Women's Health Initiative Study (WHI) und einer Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien wurde gleichermaßen ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen festgestellt, die eine Kombination aus Estrogen und Gestagen als HRT einnehmen; dieses Risiko tritt nach ca. 3 (1 – 4) Jahren in Erscheinung (siehe Abschnitt 4.8).

HRT nur mit Estrogen:
- Die WHI-Studie zeigte kein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei hysterektomierten Frauen unter einer Estrogen-Monotherapie. Beobachtungsstudien haben meist ein geringfügig erhöhtes Risiko für eine Brustkrebsdiagnose gezeigt, das jedoch niedriger war als das Risiko bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationen (siehe Abschnitt 4.8).

Die Ergebnisse einer großen Metaanalyse haben gezeigt, dass nach Behandlungsende das erhöhte Risiko im Laufe der Zeit abnimmt und die Zeit bis zur Rückkehr auf das altersentsprechende Grundrisiko von der Dauer der vorherigen Anwendung der HRT abhängig ist. Wenn die HRT mehr als 5 Jahre lang angewendet wurde, kann das Risiko über einen Zeitraum von 10 Jahren oder länger andauern.

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.
Epidemiologische Erkenntnisse einer großen Metaanalyse lassen auf ein leicht erhöhtes Risiko bei Frauen schließen, die im Rahmen einer HRT Estrogen-Monoarzneimittel oder kombinierte Estrogen-Gestagen-Arzneimittel anwenden, das sich innerhalb von 5 Anwendungsjahren zeigt und nach Beendigung der Behandlung im Laufe der Zeit abnimmt.
Einige weitere Studien einschließlich der WHI-Studie deuten darauf hin, dass das entsprechende Risiko unter der Anwendung einer kombinierten HRT vergleichbar oder geringfügig geringer ist (siehe Abschnitt 4.8).

Venöse Thromboembolie
Eine 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/m^2), 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 (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patientinnen unter einer dauerhaften Behandlung mit Antikoagulanzien 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 (insbesondere schmerzhafte Schwellung eines Beins, plötzlicher Schmerz im Brustkorb, Atemnot).

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

Kombinierte Therapie mit Estrogen und Gestagen:
- 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.

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

Ischämischer Schlaganfall
Die kombinierte Behandlung mit Estrogen und Gestagen und die Estrogen-Monotherapie sind 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 Hypertriglyzeridämie müssen während einer Estrogen- oder Hormonsubstitutionstherapie engmaschig überwacht werden, weil im Zusammenhang mit einer Estrogentherapie unter derartigen Umständen von seltenen Fällen eines starken Triglyzeridanstiegs 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 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, 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.

ALT-Erhöhungen
Während klinischer Studien mit Patienten, deren Hepatitis-C-Virusinfektionen (HCV) mit der Kombinationstherapie Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir behandelt wurden, traten Transaminase(ALT)-Erhöhungen um mehr als das 5-Fache des oberen Normalwertes signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie kombinierte hormonelle Kontrazeptiva (KHK) anwendeten. Außerdem wurden auch bei Patienten,

die mit Glecaprevir/Pibrentasvir behandelt wurden, ALT-Erhöhungen bei Frauen beobachtet, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie KHK anwendeten. Bei Frauen, die Arzneimittel anwendeten, die andere Estrogene als Ethinylestradiol enthielten, wie z. B. Estradiol, war die ALT-Erhöhungsrate ähnlich hoch wie bei denjenigen, die keine Estrogene anwendeten. Aufgrund der begrenzten Anzahl von Frauen, die diese anderen Estrogene anwendeten, ist jedoch bei der gleichzeitigen Verabreichung mit der Kombinationstherapie Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir und auch mit Glecaprevir/Pibrentasvir Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

OeKolp-Tabletten enthalten Lactose-Monohydrat. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der Metabolismus der Estrogene kann durch die gleichzeitige Anwendung von Substanzen verstärkt werden, die arzneistoffmetabolisierende Enzyme, vor allem die Cytochrom-P450-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 angewendet werden, enzymstimulierende Eigenschaften, obwohl sie eigentlich als starke Enzymhemmer bekannt sind.
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.

Einfluss einer HRT mit Estrogenen auf andere Arzneimittel
Es hat sich gezeigt, dass estrogenhaltige hormonale Kontrazeptiva aufgrund der Induktion der Lamotrigin-Glucuronidierung die Plasmakonzentrationen von Lamotrigin bei gleichzeitiger Verabreichung erheblich verringern. Dies kann die Kontrolle von Krampfanfällen beeinträchtigen. Obwohl die mögliche Wechselwirkung zwischen einer Hormonersatztherapie und Lamotrigin nicht untersucht wurde, ist davon auszugehen, dass eine ähnliche Wechselwirkung besteht, die bei Frauen, die beide Arzneimittel zusammen anwenden, zu einer Verringerung der Anfallskontrolle führen kann.

Bei gleichzeitiger Einnahme mit Antidiabetika kann sich die Kohlenhydrattoleranz verändern.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen
Während klinischer Studien mit der HCV-Kombinationstherapie Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir traten Transaminase(ALT)-Erhöhungen um mehr als das 5-Fache des oberen Normalwertes signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie kombinierte hormonelle Kontrazeptiva (KHK) anwendeten. Bei Frauen, die Arzneimittel anwendeten, die andere Estrogene als Ethinylestradiol enthielten, wie z. B. Estradiol, war die ALT-Erhöhungsrate ähnlich hoch wie bei denjenigen, die keine Estrogene anwendeten. Aufgrund der begrenzten Anzahl von Frauen, die diese anderen Estrogene anwendeten, ist jedoch bei der gleichzeitigen Verabreichung mit der Kombinationstherapie Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir und auch mit Glecaprevir/Pibrentasvir Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Nicht zutreffend, da OeKolp-Tabletten ausschließlich für Frauen ohne Uterus indiziert sind.

Stillzeit
OeKolp-Tabletten sind in der Stillzeit nicht indiziert.

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

OeKolp-Tabletten 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 OeKolp-Tabletten auftreten können, sind in der folgenden Tabelle – geordnet nach Systemorganklassen – aufgeführt.

Siehe Tabelle 1.

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

Bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie ist die Erhöhung des Risikos geringer als bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten.

Die Höhe des Risikos ist abhängig von der Anwendungsdauer (siehe Abschnitt 4.4).

Es werden Abschätzungen des absoluten Risikos basierend auf den Ergebnissen der größten randomisierten, placebokontrollierten Studie (WHI-Studie) und der bislang größten Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien dargestellt:

Siehe Tabellen 2, 3 und 4 auf Seite 4.

Ovarialkarzinomrisiko
Die Anwendung von Estrogen-Monoarzneimitteln oder kombinierten Estrogen-Gestagen-Arzneimitteln zur 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 für venöse 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 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 Er-

Tabelle 1

Systemorganklasse	**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		

gebnisse der WHI-Studien sind in der folgenden Tabelle dargestellt:

Siehe Tabelle 5.

Risiko für 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).

Risiko für ischämischen Schlaganfall
Die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie oder einer kombinierten Estrogen-Gestagen-Therapie 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 6.

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 OeKolp-Tabletten ist chemisch und biologisch mit dem kör-

Tabelle 2: **Bislang größte Metaanalyse prospektiver epidemiologischer Studien Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger Anwendung bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)**

Alter zu Beginn der HRT (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Nichtanwenderinnen einer HRT über einen Zeitraum von 5 Jahren (50 – 54 Jahre)*	Relatives Risiko	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 5 Jahren
HRT nur mit Estrogen			
50	13,3	1,2	2,7
Kombinierte Therapie mit Estrogen und Gestagen			
50	13,3	1,6	8,0

* Bezogen auf die Ausgangs-Inzidenzraten in England im Jahr 2015 bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²).
Hinweis: Da die Hintergrundinzidenz von Brustkrebs je nach EU-Land variiert, ändert sich auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.

Tabelle 3: **Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 10-jähriger Anwendung bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)**

Alter zu Beginn der HRT (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Nichtanwenderinnen einer HRT über einen Zeitraum von 10 Jahren (50 – 59 Jahre)**	Relatives Risiko	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 10 Jahren
HRT nur mit Estrogen			
50	26,6	1,3	7,1
Kombinierte Therapie mit Estrogen und Gestagen			
50	26,6	1,8	20,8

** Bezogen auf die Ausgangs-Inzidenzraten in England im Jahr 2015 bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²).
Hinweis: Da die Hintergrundinzidenz von Brustkrebs je nach EU-Land variiert, ändert sich auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.

Tabelle 4: **US-WHI-Studien – zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger Anwendung**

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 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 5: **WHI-Studien – zusätzliches Risiko für VTE nach 5-jähriger Anwendung**

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 über einen Zeitraum von 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 6: **Kombinierte WHI-Studien – zusätzliches Risiko für ischämischen Schlaganfall**** **nach 5-jähriger 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.*

pereigenen humanen Estriol identisch. Er substituiert den Verlust der Estrogenproduktion bei menopausalen Frauen und lindert die damit verbundenen Beschwerden. Estriol ist das schwächste der körpereigenen Estrogene.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
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.

Verteilung
Nach einmaliger Einnahme von 8 mg Estriol aus OeKolp-Tabletten wird das Blutspiegelmaximum (ca. 130 pg/ml) innerhalb von ca. 1 Stunde erreicht.
Nach mehrtägiger Gabe von Estriol wird ein annähernd gleichbleibender Blutspiegel (bei Einnahme von 5 mg Estriol ca. 100 – 150 pg/ml) erreicht.

Biotransformation und Elimination
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.
Die Eliminationshalbwertzeit beträgt ca. 3 Stunden, nach 8 – 10 Stunden ist der Ausgangswert in etwa wieder erreicht.

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 beim Menschen.

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

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

Calciumstearat
mikrokristalline Cellulose
Crospovidon
Lactose-Monohydrat
vorverkleisterte Maisstärke
Povidon
Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blister mit Tabletten

OP mit 30 Tabletten N 1

OP mit 60 Tabletten N 2

OP mit 100 Tabletten N 3

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

5247.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
9. April 1985
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 3. August 2009

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt