

	ESTRIOL 0,05% Vaginalcreme - DE 1.3.1 Summary of Product Characteristics, Labelling and Package Leaflet SPC	Page 1 13/03/2024
---	---	---

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Estriol Wolff® 0,5 mg/g Vaginalcreme

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 g Vaginalcreme enthält 0,5 mg Estriol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Cetylstearylalkohol 50 mg
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Vaginalcreme

Estriol Wolff ist eine weiße Creme.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Durch Östrogenmangel bedingte Veränderungen wie

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

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

Vorbehandlung und Aufhellung vor zytologischem Abstrich;

Zusatzbehandlung bei vaginalen Infektionen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Abhängig vom Anwendungsbereich wird Estriol Wolff in unterschiedlichen Dosierungen eingesetzt:

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

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

b) Bei Juckreiz an den Schamlippen:

	ESTRIOL 0,05% Vaginalcreme - DE 1.3.1 Summary of Product Characteristics, Labelling and Package Leaflet SPC	Page 2 13/03/2024
---	---	---

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

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

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

d) Bei der Vorbehandlung und Aufhellung vor zytologischem Abstrich:

vaginal 1 × täglich 1 Applikatorfüllung bis zur 1 g-Strichmarke über 1-2 Wochen vor dem Abstrich

e) Als Zusatzbehandlung bei vaginalen Infektionen unterschiedlicher Ursache:

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

[1 Applikatorfüllung bis zur 1 g-Strichmarke = 1 g Creme, entspricht 0,5 mg Estriol;
1 Applikatorfüllung bis zur 2 g-Strichmarke = 2 g Creme, entspricht 1 mg Estriol]

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

Estriol Wolff wird am besten abends vor dem Schlafengehen mit Hilfe des Applikators tief intravaginal eingeführt und äußerlich auf die erkrankten Hautpartien im Genitalbereich aufgetragen.

Art der Anwendung

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

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 diese sobald wie möglich nachzuholen.

4.3 Gegenanzeigen

- bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht
- Östrogenabhängiger maligner Tumor bzw. ein entsprechender Verdacht (v.a. Endometriumkarzinom)
- nicht abgeklärte Blutungen im Genitalbereich

	ESTRIOL 0,05% Vaginalcreme - DE 1.3.1 Summary of Product Characteristics, Labelling and Package Leaflet SPC	Page 3 13/03/2024
---	---	--

- unbehandelte Endometriumhyperplasie
- bestehende oder frühere venöse thromboembolische Erkrankung (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 Erkrankungen (vor allem Angina pectoris, Myokardinfarkt)
- akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die Leberfunktionstests nicht normalisiert haben
- Porphyrurie
- schwere Niereninsuffizienz (dekompensierte Retention)
- bekannte Überempfindlichkeit gegen Estriol oder einen der im Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine HRT sollte nur zur Behandlung solcher 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 Untersuchungen/Nachuntersuchungen:

Vor Beginn bzw. Wiederaufnahme der Behandlung ist eine vollständige Eigen- und Familienanamnese der Patientin zu erheben. Weiterhin sollte die Patientin vor Beginn der Behandlung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung mit Estriol Wolff sorgfältig körperlich und gynäkologisch untersucht werden.

Die Häufigkeit und Art der Untersuchung sollte sich nach der Anamnese, den Kontraindikationen und Warnhinweisen sowie der individuellen Risikosituation der Frau richten.

Die Frauen sollten darüber aufgeklärt werden, welche Veränderungen, z. B. unerwartete genitale Blutungen oder Veränderungen der Brüste, sie dem Arzt mitteilen müssen.

Die Untersuchungen, einschließlich 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 Estriol Wolff spezifisch behandelt werden.

Situationen, die eine besondere ärztliche Überwachung erfordern:

Die Patientinnen sollten engmaschig überwacht werden, wenn eine der folgenden Situationen bzw. Erkrankungen vorliegt oder früher vorlag bzw. sich während einer Schwangerschaft oder einer zurückliegenden Hormonbehandlung verschlechtert hat. Dies gilt auch für den Fall, dass eine der nachfolgend genannten Situationen oder

	ESTRIOL 0,05% Vaginalcreme - DE 1.3.1 Summary of Product Characteristics, Labelling and Package Leaflet SPC	Page 4 13/03/2024
---	---	---

Erkrankungen im Laufe der aktuellen Behandlung mit Estriol Wolff auftritt bzw. sich verschlechtert:

- Leiomyom (Uterusmyom) oder Endometriose
- Risikofaktoren für Thromboembolien (siehe unten)
- Risikofaktoren für Östrogenabhängige Tumore, z. B. Auftreten von Mammakarzinom bei Verwandten 1. Grades
- Hypertonie
- Lebererkrankung (z. B. Leberadenom) oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die relevanten Leberenzym-Werte nicht normalisiert haben
- Diabetes mellitus mit oder ohne Beteiligung der Gefäße
- Cholelithiasis
- Migräne oder (schwere) Kopfschmerzen
- systemischer Lupus erythematodes
- Endometriumhyperplasie in der Vorgeschichte (s.u.)
- Epilepsie
- Asthma
- Otosklerose
- Nierenfunktionsstörungen sowie Flüssigkeitsretention durch Nierenerkrankungen (siehe auch 4.3 Gegenanzeigen).

Gründe für einen sofortigen Therapieabbruch:

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

- Ikterus oder Verschlechterung der Leberfunktion,
- signifikante Erhöhung des Blutdrucks,
- Einsetzen migräneartiger Kopfschmerzen,
- Schwangerschaft.

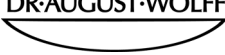
Endometriumhyperplasie und -krebs:

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, wenn die systemische Verfügbarkeit im normalen postmenopausalen Bereich bleibt.

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 prämaligen 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.

	ESTRIOL 0,05% Vaginalcreme - DE 1.3.1 Summary of Product Characteristics, Labelling and Package Leaflet SPC	Page 5 13/03/2024
---	---	--

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** Hormonersatztherapie (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 Östrogene vaginal anwenden. Es ist nicht bekannt, ob die vaginale Anwendung niedrig dosierter Östrogene das Wiederauftreten von Brustkrebserkrankungen fördert.

Ovarialkarzinomrisiko

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** Hormonersatztherapie 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 Hormonersatztherapie ist das Auftreten einer VTE wahrscheinlicher als später (siehe Abschnitt 4.8).

Patientinnen mit bekannter Thrombophilie haben ein erhöhtes VTE-Risiko. Eine Hormonersatztherapie 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 Verhinderung einer VTE nach der Operation berücksichtigt werden. Bei längerer Immobilisierung nach einer geplanten Operation wird empfohlen, die Hormonersatztherapie 4 bis 6 Wochen vor dem Eingriff auszusetzen. Die Behandlung sollte erst dann wieder aufgenommen werden, wenn die Frau wieder vollständig mobilisiert ist.

	ESTRIOL 0,05% Vaginalcreme - DE 1.3.1 Summary of Product Characteristics, Labelling and Package Leaflet SPC	Page 6 13/03/2024
---	---	---

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 Hormonersatztherapie kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patientinnen unter einer dauerhaften Behandlung mit Antikoagulanzen sollte vor der Anwendung einer Hormonersatztherapie das Nutzen-Risiko-Verhältnis sorgfältig abgewogen werden.

Sollte sich eine VTE nach Beginn der Hormonersatztherapie entwickeln, muss das Arzneimittel abgesetzt werden. Die Patientinnen sollen 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

Estrogen-Monotherapie

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

Schlaganfall

Eine **systemische** Estrogen-Monotherapie ist mit einem bis zu 1,5-fach 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 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.

Exogene Estrogene können Symptome eines hereditären oder erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Estrogene erhöhen die Konzentration von thyroxinbindendem Globulin (TBG), wodurch es zu einem Anstieg des gesamten zirkulierenden Schilddrüsenhormons kommt, was

	ESTRIOL 0,05% Vaginalcreme - DE 1.3.1 Summary of Product Characteristics, Labelling and Package Leaflet SPC	Page 7 13/03/2024
---	---	---

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 Hormonersatztherapie 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.

Sonstige Warnhinweise

Cetylstearylalkohol kann örtlich begrenzt Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis) hervorrufen. Falls es zu Reizungen der Haut und Schleimhaut kommt, sollte die Anwendung weniger häufig erfolgen oder abgebrochen werden. Spezielle Gegenmaßnahmen sind nicht erforderlich.

Estriol Wolff ist kein Kontrazeptivum.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Durch die vaginale Anwendung und damit verbundene minimale systemische Absorption ist eine klinisch relevante Wechselwirkung von Estriol Wolff mit anderen Arzneimitteln unwahrscheinlich. Wechselwirkungen mit anderen lokal angewendeten vaginalen Behandlungen sollten jedoch in Betracht gezogen werden.

Hinweis:

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Estriol Wolff ist in der Schwangerschaft nicht indiziert. Wenn es während der Behandlung mit Estriol Wolff zur Schwangerschaft kommt, ist die Behandlung sofort abzubrechen. Die meisten zurzeit vorliegenden epidemiologischen Studien, die hinsichtlich einer unbeabsichtigten Östrogenexposition des Fötus relevant sind, zeigen keine teratogenen oder fetotoxischen Wirkungen. Allerdings liegen keine Daten zur fötalen Exposition nach vaginaler Estriolanwendung vor.

Stillzeit

Estriol Wolff ist in der Stillzeit nicht indiziert.

	ESTRIOL 0,05% Vaginalcreme - DE 1.3.1 Summary of Product Characteristics, Labelling and Package Leaflet SPC	Page 8 13/03/2024
---	--	--

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

Estriol Wolff hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:
Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

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

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

Sehr selten ($< 1/10.000$)

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

Folgende Nebenwirkungen können während der Anwendung von Estriol Wolff auftreten:

Systemorganklasse	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Mastodynie (während der ersten Behandlungswochen) Hitzegefühl oder Juckreiz in der Vagina (bei Behandlungsbeginn)	Uterusblutungen (auch nach Absetzen)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gewichtszunahme durch Zurückhalten von Flüssigkeit im Körper	(migräneartige) Kopfschmerzen	
Gefäßerkrankungen	Erhöhung des Blutdruckes		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit und andere gastrointestinale Beschwerden		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen			Beinkrämpfe oder „schwere Beine“
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			allergische Hautreaktionen (mit Juckreiz, Rötung, Schwellung)

	ESTRIOL 0,05% Vaginalcreme - DE 1.3.1 Summary of Product Characteristics, Labelling and Package Leaflet SPC	Page 9 13/03/2024
---	---	--

Klasseneffekte im Zusammenhang mit der systemischen Hormonersatztherapie (HRT)

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

Risiko eines Ovarialkarzinoms

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 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 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 der folgenden Tabelle dargestellt.

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

Schlaganfallrisiko

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

	ESTRIOL 0,05% Vaginalcreme - DE 1.3.1 Summary of Product Characteristics, Labelling and Package Leaflet SPC	Page 10 13/03/2024
---	--	---

Die Ergebnisse randomisierter, plazebokontrollierter Studien (WHI-Studien) sind in folgender Tabelle dargestellt.

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

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 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 von Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts von Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, 53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

a) Symptome einer Überdosierung

Übelkeit, Erbrechen, Spannungsgefühl in den Brüsten und vaginale Blutungen können Anzeichen einer Überdosierung sein.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Die Symptome lassen sich durch eine Dosisreduktion oder einen Therapieabbruch beseitigen.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Östrogene
ATC-Code: G03CA04

Der Wirkstoff, synthetisches Estriol, ist chemisch und biologisch mit dem körpereigenen humanen Estriol identisch.

	ESTRIOL 0,05% Vaginalcreme - DE 1.3.1 Summary of Product Characteristics, Labelling and Package Leaflet SPC	Page 11 13/03/2024
---	--	---

Bei lokaler Applikation mindert Estriol durch Östrogenmangel 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.

Angabe zu klinischen Studien

- Linderung von Symptomen des Östrogenmangels
- Eine Linderung der vaginalen Symptome wurde in den ersten Wochen der Behandlung erreicht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die therapeutische Wirksamkeit von Estriol Wolff erfordert eine lokale Verfügbarkeit des Wirkstoffs am Ort der Anwendung. Da eine systemische Resorption auftritt, werden hier folgende Angaben gemacht:

Resorption

Nach vaginaler Anwendung von 0,5 mg Estriol (entspricht 1 Applikatorfüllung bis zur 1 g-Strichmarke) wird eine mittlere maximale Estriol-Serumkonzentration (C_{max}) von 144,2 pg/ml Estriol im Mittel nach 2 h erreicht.

Verteilung

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

Metabolisierung

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

Elimination

Die Plasmahalbwertszeit (T_{1/2}) des unkonjugierten Estriols beträgt 9-10 Stunden. Nach 4 Stunden liegen bis zu 90 % in unwirksamer konjugierter Form vor. Estriol wird in Form von Konjugaten überwiegend renal und zu einem geringen Anteil über die Gallenflüssigkeit eliminiert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Wegen der ausgeprägten Unterschiede zwischen den Versuchstierarten untereinander sowie im Verhältnis zum Menschen besitzen tierexperimentelle Untersuchungsergebnisse mit Östrogenen nur einen beschränkten prädiktiven Wert für die Anwendung am Menschen.

Bei Versuchstieren zeigten Estriol und andere Östrogene nach systemischer Gabe bereits in relativ geringer Dosierung einen embryolethalen Effekt. Missbildungen des Urogenitaltraktes und Feminisierung männlicher Feten wurden beobachtet.

Präklinische Daten zur vaginalen Anwendung von Estriol liegen nicht vor.

Präklinische Daten aus konventionellen Studien zur chronischen Toxizität, Gentoxizität und zum kanzerogenen Potential zeigten keine speziellen Risiken für den Menschen, außer denen, die bereits in anderen Kapiteln der Fachinformation beschrieben sind.

	ESTRIOL 0,05% Vaginalcreme - DE 1.3.1 Summary of Product Characteristics, Labelling and Package Leaflet SPC	Page 12 13/03/2024
---	---	---

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Als Konservierungsmittel: 2-Phenoxyethanol

Cetylstearylalkohol,

Poly(oxyethylen)-20-glycerolmonostearat,

Glycerolmonostearat,

Isopropylmyristat,

Carbomer,

Natriumhydroxid,

Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 48 Monate.

30 g: Nach Anbruch ist das Arzneimittel 1 Jahr verwendbar, jedoch nicht über das Verfalldatum hinaus.

50 g und 100 g: Nach Anbruch ist das Arzneimittel 3 Jahre verwendbar, jedoch nicht über das Verfalldatum hinaus.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminiumtuben mit 30 g (N2), 50 g (N2) und 100 g (N3) Creme plus Applikator.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel

Sudbrackstr. 56

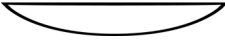
33611 Bielefeld

Tel: (0521) 8808-05

Fax: (0521) 8808-334

E-Mail: aw-info@drwolffgroup.com

8. Zulassungsnummer

DR·AUGUST·WOLFF 	ESTRIOL 0,05% Vaginalcreme - DE 1.3.1 Summary of Product Characteristics, Labelling and Package Leaflet SPC	Page 13 13/03/2024
--	--	----------------------------------

7193.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung / Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung: 12.12.1986

Datum der Verlängerung der Zulassung: 12.02.2009

10. Stand der Information

März 2024

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig