

**Datum:** 26.08.2014  
**Kontakt:** Mag. pharm. Dr. Ulrike Rehberger  
**Abteilung:** REGA  
**Tel. / Fax:** +43 (0) 505 55 – 36258  
**E-Mail:** pv-implementation@ages.at  
**Unser Zeichen:** 16c-140825-00041-A-PHV  
**Ihr Zeichen:**

## **PHV-issue: Arzneispezialitäten zur topischen Anwendung mit hohen Estradiol-Konzentrationen**

Sehr geehrte Damen und Herren,

gemäß Durchführungsbeschluss der Kommission C(2014)6030 vom 19.08.2014 betreffend die Zulassungen für Humanarzneimittel zur topischen Anwendung mit hohen Estradiol-Konzentrationen hat die Europäische Kommission gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG entschieden, Ergänzungen mit folgendem Wortlaut in die **Fach- und Gebrauchsinformation** aller Humanarzneimittel zur topischen Anwendung mit hohen Estradiol-Konzentrationen aufzunehmen und folgende **Bedingungen für das Inverkehrbringen** ausgesprochen.

**!! Die vollständige Kommissionsentscheidung ist unter folgendem Link zu finden:**  
<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/ho25131.htm#EndOfPage>

Die Zulassungsinhaber werden aufgefordert dieser Kommissionsentscheidung innerhalb der angegebenen Frist nachzukommen.

## **Teil A. - Arzneimittel mit 0,01 Gew.-% Estradiol zur topischen Anwendung (gemäß Anhang I)**

*[Die bestehenden Produktinformationen müssen in der Weise geändert werden (ggf. Einfügen, Ersetzen oder Löschen des Texts), dass sie den vereinbarten Wortlaut, wie im Folgenden aufgeführt, widerspiegeln]*

### **I. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels**

#### **Abschnitt 4.1 - Anwendungsgebiete**

*[Der Wortlaut des Anwendungsgebiets sollte gelöscht und durch folgenden Text ersetzt werden]*

Zur Behandlung von vaginaler Atrophie aufgrund von Estrogenmangel bei postmenopausalen Frauen.

#### **Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

*[Der folgende Text sollte den bestehenden Text dieses Abschnitts ersetzen]*

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).

Art der Anwendung: Vaginalcreme

[Phantasiebezeichnung] sollte mit einem Applikator eingeführt werden.

Eine Applikatorfüllung (= 2 g Creme) wird vor dem Schlafengehen eingeführt. Während der ersten Woche sollte [Phantasiebezeichnung] jeden zweiten Tag, d. h. in Abständen von 48 Stunden, und danach zweimal wöchentlich (Erhaltungsdosis) angewendet werden. Der Applikator sollte nach jedem Gebrauch mit warmem Wasser gereinigt werden.

Die Behandlung kann an einem beliebigen Tag begonnen werden.

Die maximale Behandlungsdauer beträgt 4 Wochen.

Die endometriale Sicherheit einer verlängerten Behandlung sowie wiederholter Behandlungszyklen ist nicht erwiesen. Da es während der Behandlung mit

[Phantasiebezeichnung] zu einer systemischen Exposition kommt, wird eine verlängerte Behandlung von mehr als 4 Wochen nicht empfohlen. Wenn die Symptome länger als 4 Wochen anhalten, sollten alternative Therapien in Erwägung gezogen werden.

Wenn unerwartete Blutungen auftreten, muss die Behandlung mit [Phantasiebezeichnung] unterbrochen werden, bis die Ursache der Blutungen geklärt ist (siehe Abschnitt 4.4 zur endometrialen Sicherheit).

Wenn eine Dosis vergessen wird, sollte sie nachgeholt werden, sobald sich die Patientin erinnert. Eine doppelte Dosis sollte vermieden werden.

Die Erfahrungen in der Behandlung von Frauen im Alter über 65 Jahren sind begrenzt.

### **Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen**

*[Der folgende Text sollte den bestehenden Text dieses Abschnitts ersetzen]*

[Phantasiebezeichnung] sollte in folgenden Fällen nicht angewendet werden:

- 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 Leberfunktionstests nicht normalisiert haben
- bekannte Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- Porphyrie

### **Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

*[Der gesamte aktuelle Text in diesem Abschnitt sollte gelöscht und durch folgenden Text ersetzt werden]*

Eine Hormonsubstitutionstherapie (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 gegenüber den Risiken überwiegt.

[Phantasiebezeichnung] sollte nicht bei Patientinnen angewendet werden, die mit einer systemischen Hormonsubstitutionstherapie (HRT) behandelt werden.

Während der Behandlung mit [Phantasiebezeichnung] kommt es nach jeder Anwendung zu einem vorübergehenden Anstieg der Estradiol-Plasmaspiegel oberhalb des physiologischen Bereichs postmenopausaler Frauen. Aus Sicherheitsgründen ist die Behandlungsdauer daher auf 4 Wochen begrenzt. Es ist auf mögliche systemische Wirkungen zu achten.

### Medizinische Untersuchung/Verlaufsuntersuchungen

Vor Beginn bzw. Wiederaufnahme einer Hormontherapie ist eine vollständige Eigen- und Familienanamnese der Patientin zu erheben. Die körperliche Untersuchung (einschließlich Unterleib und Brust) sollte sich an diesen Anamnesen sowie den Gegenanzeigen und Warnhinweisen orientieren. Während der Behandlung werden regelmäßige Kontrolluntersuchungen empfohlen, die sich in Häufigkeit und Art nach der individuellen Situation der Frau richten. Die Frauen sollten darüber aufgeklärt werden, welche Veränderungen der Brüste sie dem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal mitteilen sollten. Die Untersuchungen, einschließlich bildgebender Verfahren wie Mammografie, sind entsprechend der gegenwärtig üblichen Vorsorgepraxis und den klinischen Notwendigkeiten der einzelnen Frau durchzuführen.

Das pharmakokinetische Profil von [Phantasiebezeichnung] zeigt, dass es während der Behandlung zu einer systemischen Resorption von Estradiol in Konzentrationen kommt, die vorübergehend oberhalb der postmenopausalen Spiegel liegen (siehe Abschnitt 5.2). Da es sich jedoch um ein HRT-Arzneimittel handelt, ist Folgendes zu berücksichtigen:

### Erkrankungen, die eine Überwachung erfordern

Die Patientinnen sollten engmaschig überwacht werden, wenn eine der folgenden Erkrankungen vorliegt oder früher vorlag bzw. sich während einer Schwangerschaft oder einer zurückliegenden Hormonbehandlung verschlechtert hat. Es sollte berücksichtigt werden, dass diese Erkrankungen während der Estrogentherapie erneut auftreten oder sich verschlechtern können, insbesondere:

- Leiomyom (Uterusfibromyome) oder Endometriose
- Risikofaktoren für Thromboembolien (siehe unten)
- Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumore, z. B. Auftreten von Mammakarzinom bei Verwandten 1. Grades
- Hypertonie
- Lebererkrankungen (z. B. Leberadenom)
- Diabetes mellitus mit oder ohne Beteiligung der Gefäße

- Cholelithiasis
- Migräne oder (schwere) Kopfschmerzen
- Systemischer Lupus erythematoses
- Endometriumhyperplasie in der Vorgeschichte (siehe unten)
- Epilepsie
- Asthma
- Otosklerose

Während der Behandlung mit [Phantasiebezeichnung] kommt es nach jeder Anwendung zu einem Anstieg der Estradiol-Plasmaspiegel oberhalb des physiologischen Bereichs postmenopausaler Frauen. Aus Sicherheitsgründen ist die Behandlungsdauer daher auf 4 Wochen begrenzt. Es ist auf mögliche systemische Wirkungen zu achten.

[Phantasiebezeichnung] sollte nicht bei Patientinnen angewendet werden, die mit einer systemischen Hormonsubstitutionstherapie (HRT) behandelt werden.

#### Gründe für den sofortigen Abbruch der Behandlung

Die Therapie ist bei Vorliegen einer Gegenanzeige sowie in den folgenden Situationen abubrechen:

- Ikterus oder Verschlechterung der Leberfunktion
- Signifikante Erhöhung des Blutdrucks
- Einsetzen migräneartiger Kopfschmerzen
- Schwangerschaft

#### Endometriumhyperplasie und -karzinom

Frauen mit einem intakten Uterus mit abnormalen Blutungen unbekannter Ursache oder Frauen mit einem intakten Uterus, die zuvor mit unopponierten Estrogenen behandelt wurden, sollten besonders sorgfältig untersucht werden, um eine Hyperstimulation/maligne Erkrankung des Endometriums vor Beginn der Behandlung mit [Phantasiebezeichnung] auszuschließen.

Bei Frauen mit intaktem Uterus ist das Risiko für Endometriumhyperplasien und -karzinome bei längerfristiger Estrogen-Monotherapie erhöht. Der berichtete Anstieg des Risikos für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie schwankt zwischen einer 2-fachen bis zu einer 12-fachen Zunahme, verglichen mit Frauen ohne diese Therapie, abhängig von der Dauer der Anwendung und der Höhe der Estrogendosis. Nach Beendigung der Behandlung bleibt das Risiko für mindestens 10 Jahre erhöht.

Die endometriale Sicherheit einer Langzeitanwendung (mehr als ein Jahr) oder einer wiederholten Anwendung lokaler vaginal verabreichter Estrogene ist unbekannt. Bevor ein 4-wöchiger Behandlungszyklus mit [Phantasiebezeichnung] wiederholt wird, sollte die Behandlung daher überprüft werden, insbesondere in Hinblick auf etwaige Symptome von Endometriumhyperplasien oder -karzinomen.

Sollten zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung Blutungen oder Schmierblutungen auftreten, sollte die Ursache geklärt werden. Dies kann eine Endometriumbiopsie zum Ausschluss einer malignen Erkrankung des Endometriums umfassen.

Die Frauen sollten angewiesen werden, sich an ihren Arzt zu wenden, wenn während der Behandlung mit [Phantasiebezeichnung] Blutungen oder Schmierblutungen auftreten.

Eine unopponierte Estrogen-Stimulation kann zu einer prämaligen oder malignen Transformation residueller Endometrioseherde führen. Daher ist bei der Anwendung dieses Arzneimittels bei Frauen, bei denen aufgrund einer Endometriose eine Hysterektomie vorgenommen wurde, Vorsicht geboten, vor allem, wenn eine residuale Endometriose vorliegt.

Die Risikoschätzungen wurden anhand der systemischen Exposition (HRT) erstellt und es ist nicht bekannt, inwiefern diese für die lokale Behandlung gelten.

### Brustkrebs

Die Gesamtevidenz weist auf ein erhöhtes, von der Anwendungsdauer der HRT abhängiges Brustkrebsrisiko für Frauen hin, die Estrogen-Progestagen-Kombinationen anwenden. Möglicherweise gilt dies auch für eine HRT mit Estrogen-Monopräparaten.

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

Das erhöhte Risiko zeigt sich nach einigen Anwendungsjahren, kehrt jedoch einige (spätestens fünf) Jahre nach Behandlungsende wieder auf das Grundrisiko zurück.

Ein Zusammenhang zwischen Brustkrebsrisiko und der lokalen vaginalen Estrogentherapie ist unsicher.

Eine HRT, insbesondere eine kombinierte Behandlung mit Estrogenen und Progestagenen, führt zu einer erhöhten Brustdichte in der Mammografie, was sich nachteilig auf die radiologische Brustkrebsdiagnostik auswirken kann.

Die Risikoschätzungen wurden anhand der systemischen Exposition (HRT) erstellt und es ist nicht bekannt, inwiefern diese für die lokale Behandlung gelten.

### Ovarialkarzinom

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

Ein Zusammenhang zwischen dem Ovarialkarzinom-Risiko und der lokalen vaginalen Estrogentherapie ist unsicher.

Die Risikoschätzungen wurden anhand der systemischen Exposition (HRT) erstellt und es ist nicht bekannt, inwiefern diese für die lokale Behandlung gelten.

## Venöse Thromboembolie

Eine HRT ist mit einem 1,3- bis 3-fach erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE), d. h. tiefe Venenthrombosen oder Lungenembolien, verbunden. Im ersten Jahr einer HRT ist das Auftreten einer VTE wahrscheinlicher als später.

Patientinnen mit bekannter Thrombophilie haben ein erhöhtes VTE-Risiko. Eine HRT kann dieses Risiko erhöhen und darf daher bei diesen Patientinnen nicht angewendet werden (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<sup>2</sup>), Schwangerschaft/Wochenbett, systemischer Lupus erythematodes (SLE) und Krebs. Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen bei VTE.

Ein Zusammenhang zwischen venösen Thromboembolien und der lokalen vaginalen Estrogentherapie ist unsicher.

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 darf eine HRT nicht angewendet werden.

Bei Frauen unter einer dauerhaften Behandlung mit Antikoagulantien sollte vor der Anwendung einer HRT das Risiko-Nutzen-Verhältnis sorgfältig abgewogen werden.

Sollte sich eine VTE nach Beginn der HRT entwickeln, muss das Arzneimittel abgesetzt werden. Die Patientinnen sollten darauf hingewiesen werden, dass sie sich sofort an einen Arzt wenden müssen, wenn sie mögliche Symptome einer Thromboembolie bemerken (z. B. schmerzhafte Schwellung eines Beins, plötzlicher Schmerz im Brustkorb, Atemnot).

Die Risikoschätzungen wurden anhand der systemischen Exposition (HRT) erstellt und es ist nicht bekannt, inwiefern diese für die lokale Behandlung gelten.

## Koronare Herzkrankheit

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

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

Die Risikoschätzungen wurden anhand der systemischen Exposition (HRT) erstellt und es ist nicht bekannt, inwiefern diese für die lokale Behandlung gelten.

### Ischämischer Schlaganfall

Die kombinierte Behandlung mit Estrogen und Progestagen und die Estrogen-Monotherapie sind mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten ischämischen 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.

Ein Zusammenhang zwischen ischämischen Schlaganfällen und der niedrigdosierten lokalen vaginalen Estrogentherapie ist unsicher.

Die Risikoschätzungen wurden anhand der systemischen Exposition (HRT) erstellt und es ist nicht bekannt, inwiefern diese für die lokale Behandlung gelten.

### Sonstige Erkrankungen

Estrogene können eine Flüssigkeitsretention bewirken; daher müssen Patientinnen mit kardialen oder renalen Funktionsstörungen sorgfältig beobachtet werden.

Frauen mit vorbestehender Hypertriglyceridämie sollten 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.

Ein Zusammenhang zwischen vorbestehender Hypertriglyceridämie und der niedrigdosierten lokalen vaginalen Estrogentherapie ist unsicher.

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 freien 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 aus der WHI-Studie 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.

In seltenen Fällen wurden nach der Anwendung von Hormonen, wie die in [Phantasiebezeichnung] enthaltene Substanz, benigne und in noch selteneren Fällen maligne Lebertumore beobachtet, die in Einzelfällen zu lebensbedrohlichen intraabdominellen



Blutungen führten. Bei Auftreten schwerer Beschwerden im Oberbauch, einer vergrößerten Leber oder Zeichen einer intraabdominellen Blutung sollte bei der Differentialdiagnose ein Lebertumor in Erwägung gezogen werden.

#### Hinweis:

Der intravaginale Applikator kann zu einem leichten lokalen Trauma führen, insbesondere bei Frauen mit schwerer Vaginalatrophie.

[Phantasiebezeichnung] sollte nicht unmittelbar vor dem Geschlechtsverkehr und nicht als Gleitmittel verwendet werden, um mögliche unerwünschte Wirkungen beim Partner zu vermeiden.

Die Anwendung von [Phantasiebezeichnung] zusammen mit Latexprodukten (z. B. Kondome, Diaphragma) kann die Funktionsfähigkeit dieser Produkte senken und somit ihre Zuverlässigkeit einschränken, da [Phantasiebezeichnung] Hilfsstoffe enthält (andere Inhaltsstoffe, insbesondere Stearate).

Cetylstearylalkohol kann lokale Hautreizungen hervorrufen (z. B. Kontaktdermatitis).

#### **Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

*[Der gesamte aktuelle Text in diesem Abschnitt sollte gelöscht und durch folgenden Text ersetzt werden]*

Wechselwirkungen von [Phantasiebezeichnung] mit anderen Arzneimitteln wurden nicht untersucht.

Der Metabolismus der Estrogene kann jedoch durch die gleichzeitige Anwendung von Substanzen verstärkt werden, die Arzneimittel-metabolisierende 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 angewandt werden, enzymstimulierende Eigenschaften, obwohl sie eigentlich als starke Enzymhemmer bekannt sind. Pflanzliche Zubereitungen, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können den Metabolismus der Estrogene induzieren.

Klinisch kann ein erhöhter Estrogenmetabolismus zu einer verminderten Wirkung dieser Hormone und zu Veränderungen des uterinen Blutungsmusters führen.

#### **Abschnitt 4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

*[Der folgende Text sollte in diesen Abschnitt eingefügt und der aktuelle Text gelöscht werden]*

## Schwangerschaft

[Phantasiebezeichnung] ist in der Schwangerschaft nicht indiziert. Wenn es während der Behandlung mit [Phantasiebezeichnung] zur Schwangerschaft kommt, sollte die Behandlung sofort abgebrochen werden. Die meisten zurzeit vorliegenden epidemiologischen Studien, die hinsichtlich einer unbeabsichtigten Exposition des Fetus mit Estrogenen relevant sind, zeigen keine teratogenen oder fetotoxischen Wirkungen.

## Stillzeit

[Phantasiebezeichnung] sollte nicht während der Stillzeit angewendet werden.

### **Abschnitt 4.7. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

*[Der folgende Text sollte in diesen Abschnitt eingefügt und der aktuelle Text gelöscht werden]*

Es ist unwahrscheinlich, dass [Phantasiebezeichnung] Auswirkungen auf die Aufmerksamkeit oder Koordination hat.

### **Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen**

*[Der folgende Text sollte in diesen Abschnitt eingefügt und der aktuelle Text gelöscht werden]*

## Erfahrung nach der Markteinführung

Die folgenden unerwünschten Wirkungen wurden im Zusammenhang mit [Phantasiebezeichnung] berichtet:

Systemorganklasse (MedDRA)	Gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ bis $< 1/100$ )	Sehr selten ( $< 1/10\ 000$ )
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Vorübergehende, leichte lokale Reizungen (z. B. Pruritus, Brennen) Leichter Ausfluss	Übersensibilitätsreaktion der Haut (allergisches Kontaktekzem)

Die folgenden unerwünschten Wirkungen wurden mit einer oralen und/oder transdermalen Estrogentherapie in Zusammenhang gebracht (Klasseneffekte):

Systemorganklasse	Häufig ≥1/100 bis <1/10 (≥1 % und <10 %)	Gelegentlich >1/1 000 bis <1/100 (>0,1 % und <1 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Vaginitis, einschließlich vaginaler Candidose
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit
Psychiatrische Erkrankungen	Depression	Veränderungen der Libido, Störung des Gemütszustands
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Migräne, Angst
Augenerkrankungen		Unverträglichkeit gegenüber Kontaktlinsen
Gefäßerkrankungen		Venenthrombose, Lungenembolie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Blähungen, Abdominalschmerzen
Leber- und Gallenerkrankungen		Gallenblasenerkrankung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie	Chloasma/Melasma, Hirsutismus, Pruritus, Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Arthralgie, Beinkrämpfe	

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Abnormale Uterusblutung (Durchbruchblutung, Schmierblutung), Brustschmerzen, Brustschmerzempfindlich, Brustvergrößerung, Brustdrüsenabsonderung, Leukorrhoe	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ödem
Untersuchungen	Gewichtsveränderungen (Zu- oder Abnahme), Triglyzeride erhöht	

### Brustkrebs-Risiko

Die Risikoschätzungen wurden anhand der systemischen Exposition erstellt und es ist nicht bekannt, inwiefern diese für die lokale Behandlung gelten.

- Bei Frauen, die eine kombinierte Estrogen-Progestogen-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 das erhöhte Risiko deutlich geringer als bei Anwenderinnen von Estrogen-Progestogen-Kombinationspräparaten.
- Die Höhe des Risikos ist abhängig von der Anwendungsdauer (siehe Abschnitt 4.4).
- Die Ergebnisse der größten randomisierten, placebokontrollierten Studie (WHI-Studie) und der größten epidemiologischen Studie (MWS) sind nachfolgend dargestellt.

### **Million Women Study (MWS) – Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger Anwendung**

<b>Altersgruppe (Jahre)</b>	<b>Zusätzliche Fälle bei 1 000 HRT-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren*</b>	<b>Risiko-Verhältnis</b>	<b>Zusätzliche Fälle bei 1 000 HRT-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren (95%-KI)</b>
Estrogen-Monotherapie			
50 – 65	9 – 12	1,2	1 – 2 (0 – 3)
Estrogen-Progestogen-Kombinationstherapie			
50 – 65	9 – 12	1,7	6 (5 – 7)
* bezogen auf die Ausgangs-Inzidenzrate in den Industrieländern			
# Risiko-Verhältnis insgesamt. Das Risiko-Verhältnis ist nicht konstant, sondern steigt mit zunehmender Anwendungsdauer.			
Hinweis: Da die Ausgangs-Inzidenzen für Brustkrebs in den EU-Ländern unterschiedlich sind, variiert auch entsprechend die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle.			

### WHI-Studien in den USA – zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger Anwendung

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz bei 1 000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren*	Risiko-Verhältnis und 95-%-KI	Zusätzliche Fälle bei 1 000 HRT-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren (95-%-KI)
		Estrogen-Monotherapie (CEE)	
50 – 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
		Estrogen & Progestogen (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.

### Endometriumhyperplasie und -karzinom

Bei Frauen mit intaktem Uterus ist das Risiko für Endometriumhyperplasien und -karzinome bei längerfristiger Estrogen-Monotherapie erhöht. Siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.

### Ovarialkarzinom

Die Risikoschätzungen wurden anhand der systemischen Exposition erstellt und es ist nicht bekannt, inwiefern diese für die lokale Behandlung gelten.

Die Langzeitanwendung von Estrogen-Monoarzneimitteln und von Estrogen-Progestogen-Kombinationsarzneimitteln zur HRT ist mit einem geringfügig erhöhten Ovarialkarzinom-Risiko verbunden. In der Million Women Study ergab sich nach 5 Jahren HRT 1 zusätzlicher Fall pro 2 500 Anwenderinnen.

### Risiko venöser Thromboembolien

Die Risikoschätzungen wurden anhand der systemischen Exposition erstellt und es ist nicht bekannt, inwiefern diese für die lokale Behandlung gelten.

Das Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie (VTE), z. B. einer tiefen Beinvenenthrombose 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 Ergebnisse der WHI-Studien sind im Folgenden dargestellt:

### WHI-Studien - zusätzliches Risiko für VTE nach 5-jähriger Anwendung

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1 000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Risiko-Verhältnis und 95-%-KI	Zusätzliche Fälle pro 1 000 Anwenderinnen
-------------------------	---	----------------------------------	---

Orale Estrogen-Monotherapie*			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Kombinierte orale Estrogen-Progestogen-Therapie			
50 – 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

\* Studie bei Frauen ohne Uterus

### Risiko einer koronaren Herzkrankheit

Die Risikoschätzungen wurden anhand der systemischen Exposition erstellt und es ist nicht bekannt, inwiefern diese für die lokale Behandlung gelten.

Bei Anwenderinnen einer kombinierten Estrogen-Progestogen-HRT im Alter von über 60 Jahren ist das Risiko für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit leicht erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

### Schlaganfall-Risiko

Die Risikoschätzungen wurden anhand der systemischen Exposition erstellt und es ist nicht bekannt, inwiefern diese für die lokale Behandlung gelten.

Die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie oder einer kombinierten Estrogen-Progestogen-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).

### **Kombinierte WHI-Studien - zusätzliches Risiko für ischämischen Schlaganfall\* nach 5-jähriger Anwendung**

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1 000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Risiko- Verhältnis und 95-%-KI	Zusätzliche Fälle pro 1000 Anwenderinnen nach 5-jähriger Anwendung
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

\* Es wurde nicht zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall unterschieden.

In Zusammenhang mit einer Estrogen-/Progestogen-Behandlung wurden weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen berichtet. Die Risikoschätzungen wurden anhand der

systemischen Exposition erstellt und es ist nicht bekannt, inwiefern diese für die lokale Behandlung gelten:

- Haut- und Unterhauterkrankungen: Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura
- wahrscheinliche Demenz bei Frauen im Alter von über 65 Jahren (siehe Abschnitt 4.4).
- Gallenblasenerkrankung

#### 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 über **das in [Anhang V](#)\* aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.**

[\*For the printed material, please refer to the guidance of the annotated QRD template.]

#### **Abschnitt 4.9 Überdosierung**

*[Der folgende Text sollte in diesem Abschnitt eingefügt werden. Eventuell vorhandene Abschnitte sind zu löschen.]*

Unerwünschte Wirkungen, wie etwa Magen-Darm-Beschwerden, Übelkeit usw., können nach einer unbeabsichtigten oder beabsichtigten Verabreichung großer Mengen von [Phantasiebezeichnung] auftreten. Die Behandlung erfolgt symptomatisch.

#### **Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

[...]

*[Der folgende Text sollte aus diesem Abschnitt gelöscht werden.]*

[Phantasiebezeichnung] enthält als Wirkstoff das natürliche Sexualhormon 17 $\beta$ -Estradiol in einer Konzentration von 0,01 %. Estradiol ist das wirksamste natürlich vorkommende intrazellulär agierende Estrogen. Neben seinen typischen hormonellen Wirkungen im fortpflanzungsfähigen Alter hat Estradiol zudem charakteristische Wirkungen auf die Haut. Etwa  $\geq 0,01$ -prozentiges topisch oder systemisch verabreichtes Estradiol weitet die KapillargefäÙe und fördert die allgemeine Durchblutung. Estrogene stimulieren die Proliferation von Epithelien im Genitalbereich und im Harnweg und steigern die Kollagensynthese in der Haut.

Ähnlich wie andere Steroidhormone wirkt Estradiol über spezifische Rezeptoren direkt auf die genetischen Informationen (DNS). Folglich beeinflusst Estradiol die Transkription (RNS-

Synthese) und stimuliert somit die Synthese spezifischer Proteine. Darüber hinaus hat Estradiol auch schnelle nicht genomische Effekte (Signaltransduktion).

*[Der folgende Text sollte in diesem Abschnitt eingefügt werden.]*

Der Wirkstoff, synthetisches  $17\beta$ -Estradiol, ist chemisch und biologisch mit dem körpereigenen humanen Estradiol identisch.

Körpereigenes  $17\beta$ -Estradiol induziert die primären und sekundären weiblichen Geschlechtsmerkmale und erhält sie aufrecht. Die biologischen Wirkungen von  $17\beta$ -Estradiol werden mittels einer Reihe spezifischer Estrogenrezeptoren ausgeübt. Der Steroid-Rezeptor-Komplex ist an die DNS der Zellen gebunden und induziert die Synthese spezifischer Hormone.

Die Reifung des Vaginalepithels hängt von den Estrogenen ab. Estrogene erhöhen die Anzahl der Oberflächen- und Intermediärzellen und senken die Anzahl der Basalzellen im Vaginalabstrich.

Estrogene halten den vaginalen pH etwa im normalen Bereich (4,5), was die normale Bakterienflora verbessert.

## **Abschnitt 5.2    Pharmakokinetische Eigenschaften**

*[Der folgende Text sollte in diesem Abschnitt eingefügt werden. Eventuell vorhandene Abschnitte sind zu löschen.]*

Bei vaginaler Anwendung wird Estradiol vom Vaginalepithel resorbiert und gelangt in Konzentrationen in die Blutbahn, die vorübergehend oberhalb des postmenopausalen Bereichs liegen.

Die folgenden Werte wurden nach Verabreichung einer Einzeldosis von 2 g [Phantasiebezeichnung], die 200  $\mu\text{g}$  E2 entsprechen, bestimmt:  $\text{AUC}_{0-\infty} = 887,5 \text{ pg/ml}\cdot\text{h}$ ;  $\text{AUC}_{0-t_z} = 799,5 \text{ pg/ml}\cdot\text{h}$ ;  $C_{\delta_{\text{max}}} = 86,2 \text{ pg/ml}$ . Der geometrische Mittelwert der Halbwertszeit von E2 betrug 5,05 Stunden, wobei eine hohe interindividuelle Variabilität bestand. In einer anderen Studie betragen die mittleren Estradiol-Serumkonzentrationen zu Beginn und an Tag 31 (d. h. etwa 36 Stunden nach Applikation des Prüfpräparats an Tag 29) 6,4  $\text{pg/ml}$  bzw. 15,1  $\text{pg/ml}$  bei den Anwenderinnen von [Phantasiebezeichnung] und 4,4  $\text{pg/ml}$  bzw. 6,2  $\text{pg/ml}$  in der Placebogruppe.

Estradiol wird in der Leber und im Darmtrakt schnell zu Estron und danach zu Estriol metabolisiert. Die Umwandlung von Estradiol zu Estriol ist irreversibel. Mehr als 95 % des Estriols werden in den Urin ausgeschieden, vor allem in Form von Glukuroniden.



### **Abschnitt 5.3    Präklinische Daten zur Sicherheit**

*[Der folgende Text sollte in diesem Abschnitt eingefügt werden. Eventuell vorhandene Abschnitte sind zu löschen.]*

17 $\beta$ -Estradiol ist eine gut bekannte Substanz. Nicht-klinische Studien lieferten keine zusätzlichen relevanten Daten zur klinischen Sicherheit jenseits der bereits in anderen Abschnitten der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgeführten Daten.

### **Abschnitt 6.5    Art und Inhalt des Behältnisses**

*[Der folgende Text sollte aus diesem Abschnitt gelöscht werden.]*

[...] und zur kutanen Anwendung im äußeren Genitalbereich.

## II. Packungsbeilage

[Die bestehenden Produktinformationen müssen in der Weise geändert werden (ggf. Einfügen, Ersetzen oder Löschen des Texts), dass sie den vereinbarten Wortlaut, wie im Folgenden aufgeführt, widerspiegeln]

### 1. WAS IST [Phantasiebezeichnung] UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

[Der folgende Text sollte aus diesem Abschnitt gelöscht werden.]

[Phantasiebezeichnung] ist eine Creme zur Anwendung in der Scheide, die Estradiol enthält.

[Phantasiebezeichnung] wird angewendet:

Zur Behandlung von Rückbildungserscheinungen (Atrophie) an Scheide und Vulva (äußeres weibliches Geschlechtsorgan) aufgrund eines Estrogenmangels, z. B. atrophische Vaginitis, Probleme während des Geschlechtsverkehrs, Scheidenstenose (Verengung), Vulvaatrophie mit Brennen und Juckreiz

[Der folgende Text sollte in diesem Abschnitt eingefügt werden.]

[Phantasiebezeichnung] ist eine Creme zur Anwendung in der Scheide, die Estradiol enthält.

- Estradiol ist ein weibliches Sexualhormon.
- Es gehört zur Hormongruppe der Estrogene.
- Es ist mit dem Estradiol, das in den Eierstöcken von Frauen produziert wird, identisch.

[Phantasiebezeichnung] gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Hormonersatzbehandlung (englisch: *Hormone Replacement Therapy*, HRT) bezeichnet werden.

Es wird zur Linderung von Beschwerden nach den Wechseljahren in der Scheide, wie etwa Trockenheit oder Reizung, angewendet. Der medizinische Begriff lautet „vaginale Atrophie“. Sie wird durch einen Abfall der Estrogenspiegel in Ihrem Körper verursacht. Dies geschieht nach der Menopause auf natürliche Weise.

[Phantasiebezeichnung] wirkt, indem es das Estrogen ersetzt, das normalerweise in den Eierstöcken von Frauen produziert wird. Es wird in Ihre Scheide eingeführt, so dass das Hormon dort freigesetzt wird, wo es benötigt wird. Dies kann die Beschwerden in der Scheide lindern.

## **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von [Phantasiebezeichnung] beachten?**

*[Der aktuelle Text sollte aus diesem Abschnitt gelöscht und durch folgenden Text ersetzt werden.]*

Während der Behandlung mit [Phantasiebezeichnung] kommt es nach jeder Anwendung zu einem vorübergehenden Anstieg der Estradiol-Plasmaspiegel oberhalb des physiologischen Bereichs postmenopausaler Frauen. Aus Sicherheitsgründen sollten Sie [Phantasiebezeichnung] daher nicht länger als 4 Wochen anwenden.

Wenden Sie [Phantasiebezeichnung] nicht an, wenn Sie bereits andere Hormonersatzbehandlungen anwenden, wie etwa Estrogen-Tabletten, -Pflaster oder -Gel zur Behandlung von Hitzewallungen oder zur Vorbeugung von Osteoporose.

### **Krankengeschichte und regelmäßige Kontrolluntersuchungen**

Eine Hormonersatzbehandlung ist mit Risiken verbunden, welche vor der Entscheidung, die Behandlung mit [Phantasiebezeichnung] zu beginnen bzw. fortzusetzen, beachtet werden müssen.

Bevor Sie eine Hormonersatzbehandlung beginnen (oder wieder aufnehmen), wird Ihr Arzt Ihre eigene Krankengeschichte und die Ihrer Familie erfassen. Ihr Arzt wird über die Notwendigkeit einer körperlichen Untersuchung entscheiden. Diese kann, falls erforderlich, die Untersuchung der Brüste und/oder eine Unterleibsuntersuchung einschließen.

Gehen Sie bitte regelmäßig, wie von Ihrem Arzt empfohlen, zur Vorsorgeuntersuchung Ihrer Brüste.

### **[Phantasiebezeichnung] darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie **allergisch** (überempfindlich) gegen **Estradiol** oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile von [Phantasiebezeichnung] sind.
- wenn Sie an **Brustkrebs** erkrankt sind oder früher einmal erkrankt waren bzw. ein entsprechender Verdacht besteht.
- wenn Sie an einer Form von **Krebs leiden, dessen Wachstum von Estrogenen abhängig ist**, z. B. Krebs der Gebärmutter schleimhaut (Endometrium), bzw. ein entsprechender Verdacht besteht.
- wenn vaginale **Blutungen unklarer Ursache** auftreten.
- wenn eine unbehandelte übermäßige **Verdickung der Gebärmutter schleimhaut** (Endometriumhyperplasie) vorliegt.
- wenn sich bei Ihnen ein **Blutgerinnsel in einer Vene** (Thrombose) gebildet hat bzw. früher einmal gebildet hatte, z. B. in den Beinen (tiefe Venenthrombose) oder in der Lunge (Lungenembolie).
- wenn Sie unter einer **Blutgerinnungsstörung** leiden (z. B. Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombin-Mangel).
- wenn Sie eine Krankheit haben bzw. früher einmal hatten, die durch Blutgerinnsel in den Arterien verursacht wird, z. B. **Herzinfarkt, Schlaganfall** oder **anfallsartig auftretende Brustschmerzen mit Brustenge** (Angina pectoris).
- wenn Sie eine **Lebererkrankung** haben oder früher einmal hatten und sich die Leberfunktionswerte noch nicht normalisiert haben.

- wenn Sie unter einer seltenen, erblich bedingten Blutkrankheit leiden, der so genannten **Porphyrie**.

Wenn eine der oben genannten Krankheiten während der Anwendung von [Phantasiebezeichnung] erstmalig auftritt, beenden Sie bitte sofort die Anwendung und suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Sprechen Sie vor Beginn der Behandlung mit Ihrem Arzt, wenn Sie von einem der nachfolgend aufgeführten gesundheitlichen Probleme betroffen sind oder jemals waren. In diesem Fall sollten Sie Ihren Arzt häufiger zur Durchführung von Kontrolluntersuchungen aufsuchen. [Phantasiebezeichnung] ist zur lokalen Kurzzeitbehandlung (4 Wochen) der Scheide vorgesehen. Die Resorption ins Blut ist niedriger. Daher ist es weniger wahrscheinlich, dass sich die im Folgenden aufgeführten Beschwerden während der Behandlung mit [Phantasiebezeichnung] verschlechtern oder sie erneut auftreten.

- Asthma
- Epilepsie
- Diabetes
- Gallensteine
- Bluthochdruck
- Migräne oder schwere Kopfschmerzen
- Lebererkrankung, z. B. ein gutartiger Lebertumor
- Wachstum von Gebärmutter Schleimhaut außerhalb der Gebärmutter (Endometriose) oder früher aufgetretenes übermäßiges Wachstum der Gebärmutter Schleimhaut (Endometriumhyperplasie)
- Erkrankung, die das Trommelfell und das Gehör beeinträchtigt (Otosklerose)
- Erkrankung des Immunsystems, die viele Organfunktionen des Körpers beeinträchtigt (systemischer Lupus erythematosus, SLE)
- erhöhtes Risiko für estrogenabhängigen Krebs (z. B. wenn Ihre Mutter, Schwester oder Großmutter Brustkrebs hatten)
- erhöhtes Risiko für die Bildung von Blutgerinnseln (siehe „Venöse Blutgerinnsel (Thrombosen)“)
- gutartige Geschwülste in der Gebärmutter (Myome)
- sehr hohe Blutfettwerte (Triglyzeride)
- Flüssigkeitseinlagerung infolge von Herz- oder Nierenerkrankungen

Wenden Sie [Phantasiebezeichnung] nicht an, wenn Sie bereits andere Hormonersatzbehandlungen anwenden, wie etwa Estrogen-Tabletten, -Pflaster oder -Gel zur Behandlung von Hitzewallungen oder zur Vorbeugung von Osteoporose.

**Beenden Sie die Anwendung von [Phantasiebezeichnung] und suchen Sie unverzüglich einen Arzt auf,**

wenn während der Anwendung der Hormonersatzbehandlung eine der folgenden Krankheiten bzw. Situationen auftritt:

- migräneartige Kopfschmerzen, die erstmalig auftreten

- Gelbfärbung Ihrer Haut oder des Weißen Ihrer Augen (Gelbsucht). Dies kann auf eine Lebererkrankung hinweisen.
- deutliche Erhöhung Ihres Blutdrucks (Beschwerden können Kopfschmerzen, Müdigkeit und Schwindel sein)
- Krankheiten, die im Abschnitt „[Phantasiebezeichnung] darf nicht angewendet werden“ erwähnt sind

wenn Sie schwanger werden

wenn Sie Anzeichen für Blutgerinnsel bemerken, z. B.

- schmerzhafte Schwellung und Rötung der Beine
- plötzliche Brustschmerzen
- Atemnot

Weitere Informationen hierzu finden Sie unter „Venöse Blutgerinnsel (Thrombosen)“.

Die folgenden Risiken gelten für Hormonersatzbehandlungen, die im Blut zirkulieren. Es ist nicht bekannt, inwieweit diese Risiken auch für lokal verabreichte Behandlungen wie [Phantasiebezeichnung] gelten.

### **Hormonersatzbehandlung und Krebs**

#### **Übermäßige Verdickung der Gebärmutterschleimhaut (Endometriumhyperplasie) und Krebs der Gebärmutterschleimhaut (Endometriumkarzinom)**

Während einer langfristigen Estrogen-Monotherapie mit Tabletten kann sich das Risiko für Krebs der Gebärmutterschleimhaut (Endometriumkarzinom) erhöhen. Es ist unsicher, ob die Langzeitanwendung (mehr als ein Jahr) oder eine wiederholte Anwendung lokaler vaginal verabreichter Estrogene ein ähnliches Risiko birgt.

Wenn eine **Durchbruchblutung oder Schmierblutung** auftritt, ist dies in der Regel kein Grund zur Sorge. Dennoch sollten Sie einen Termin mit Ihrem Arzt vereinbaren. Es könnte ein Zeichen sein, dass sich Ihre Gebärmutterschleimhaut verdickt hat.

#### **Brustkrebs**

Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei kombinierter Hormonersatzbehandlung mit Estrogen und Progestagen und möglicherweise auch bei alleiniger Anwendung von Estrogenen. Das zusätzliche Risiko hängt von der Dauer der Hormonersatzbehandlung ab und zeigt sich innerhalb weniger Jahre. Nach Beendigung der Behandlung kehrt das Risiko jedoch innerhalb weniger Jahre (meistens 5 Jahre) wieder auf ein normales Niveau zurück.

Bei Frauen, deren Gebärmutter entfernt wurde und die eine Hormonersatzbehandlung mit Estrogen-Monopräparaten 5 Jahre lang anwendeten, wurde kein oder nur ein geringfügig erhöhtes Brustkrebsrisiko nachgewiesen.

#### **Zum Vergleich:**

Bei Frauen im Alter von 50 bis 79 Jahren, die keine Hormonersatzbehandlung anwenden, werden durchschnittlich 9 bis 14 Brustkrebsfälle pro 1 000 Frauen innerhalb eines Zeitraums von 5 Jahren diagnostiziert. Bei Frauen im Alter von 50 bis 79 Jahren, die eine kombinierte Hormonersatzbehandlung mit Estrogen und Progestagen über 5 Jahre anwenden, beträgt die Anzahl 13 bis 20 Fälle pro 1 000 Frauen (d. h. 4 bis 6 zusätzliche Fälle).

Untersuchen Sie regelmäßig Ihre Brüste. Suchen Sie Ihren Arzt auf, wenn Sie Veränderungen Ihrer Brüste bemerken, z. B.

- Einziehungen (Dellenbildung) in der Haut
- Veränderungen der Brustwarzen
- Knoten, die Sie sehen oder fühlen können

### Eierstockkrebs

Eierstockkrebs ist selten. Ein leicht erhöhtes Risiko, Eierstockkrebs zu entwickeln, wurde für Frauen berichtet, die über einen Zeitraum von mindestens 5 bis 10 Jahren eine Hormonersatzbehandlung angewendet haben.

Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 69 Jahren, die keine Hormonersatzbehandlung anwenden, werden über einen 5-Jahres-Zeitraum durchschnittlich 2 Fälle von Eierstockkrebs pro 1 000 Frauen diagnostiziert. Bei Frauen, die eine Hormonersatzbehandlung 5 Jahre lang anwenden, treten etwa 2 bis 3 Fälle pro 1 000 Anwenderinnen auf (d. h. bis zu 1 zusätzlicher Fall).

### **Herz-/Kreislauf-Wirkungen einer Hormonersatzbehandlung**

#### **Venöse Blutgerinnsel (Thrombosen)**

Das Risiko, dass sich Blutgerinnsel in den Venen (Thrombosen) bilden, ist bei Frauen, die eine Hormonersatzbehandlung anwenden, gegenüber Nichtanwenderinnen um etwa das 1,3- bis 3-Fache erhöht, vor allem im ersten Behandlungsjahr.

Blutgerinnsel können ernsthafte Folgen haben. Wenn ein Blutgerinnsel zu den Lungen wandert, kann dies Brustkorbschmerz, Atemnot oder einen Ohnmachtsanfall verursachen oder sogar zum Tod führen.

Eine höhere Wahrscheinlichkeit, dass sich ein Blutgerinnsel bildet, besteht für Sie mit zunehmendem Alter und wenn eine der nachfolgend genannten Bedingungen auf Sie zutrifft. Sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, wenn eine der folgenden Situationen auf Sie zutrifft:

- wenn Sie wegen einer größeren Operation, Verletzung oder Krankheit längere Zeit nicht laufen können
- wenn Sie stark übergewichtig sind (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>)
- wenn Sie unter einer Gerinnungsstörung leiden, die eine medikamentöse Langzeitbehandlung zur Vorbeugung von Blutgerinnseln erfordert
- wenn jemals bei einem nahen Verwandten von Ihnen ein Blutgerinnsel im Bein, in der Lunge oder in einem anderen Organ aufgetreten ist
- wenn Sie unter einem systemischen Lupus erythematodes (SLE) leiden
- wenn Sie Krebs haben

Bezüglich Anzeichen für Blutgerinnsel siehe „Beenden Sie die Anwendung von [Phantasiebezeichnung] und suchen Sie unverzüglich einen Arzt auf“.

#### *Zum Vergleich:*

Betrachtet man Frauen zwischen 50 und 59 Jahren, die keine Hormonersatzbehandlung anwenden, ist über einen 5-Jahres-Zeitraum durchschnittlich bei 4 bis 7 von 1 000 Frauen ein venöses Blutgerinnsel zu erwarten.

Bei Frauen zwischen 50 und 59 Jahren, die eine Hormonersatzbehandlung mit Estrogen und Progestagen über 5 Jahre angewendet haben, treten 9 bis 12 Thrombosefälle pro 1 000 Anwenderinnen auf (d. h. 5 zusätzliche Fälle).

Bei Frauen zwischen 50 und 59 Jahren, deren Gebärmutter entfernt wurde und die eine Hormonersatzbehandlung nur mit Estrogen über 5 Jahre angewendet haben, treten 5 bis 8 Thrombosefälle pro 1 000 Anwenderinnen auf (d. h. 1 zusätzlicher Fall).

Herzkrankheit (Herzinfarkt)

Es liegen keine Hinweise darauf vor, dass eine Hormonersatzbehandlung einem Herzinfarkt vorbeugt.

Bei Frauen, die älter als 60 Jahre sind und eine kombinierte Hormonersatzbehandlung mit Estrogen und Progestagen anwenden, besteht im Vergleich zu Frauen, die keine Hormonersatzbehandlung anwenden, eine leicht erhöhte Wahrscheinlichkeit, eine Herzkrankheit zu entwickeln.

Das Risiko, eine Herzkrankheit zu entwickeln, ist bei Frauen, deren Gebärmutter entfernt wurde und die nur Estrogene anwenden, nicht erhöht.

### Schlaganfall

Das Schlaganfallrisiko ist bei Anwenderinnen einer Hormonersatzbehandlung etwa 1,5-fach höher als bei Nichtanwenderinnen. Die Anzahl der infolge der Anwendung einer Hormonersatzbehandlung zusätzlich auftretenden Schlaganfälle steigt mit zunehmendem Alter.

*Zum Vergleich:*

Betrachtet man Frauen zwischen 50 und 59 Jahren, die keine Hormonersatzbehandlung anwenden, sind über einen 5-Jahres-Zeitraum 8 Schlaganfälle pro 1 000 Frauen zu erwarten. Bei Frauen zwischen 50 und 59 Jahren, die eine Hormonersatzbehandlung anwenden, sind es über einen 5-Jahres-Zeitraum 11 Fälle pro 1 000 Anwenderinnen (d. h. 3 zusätzliche Fälle).

### Sonstige Erkrankungen

Eine Hormonersatzbehandlung beugt keinen Gedächtnisstörungen vor. Es gibt einige Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Gedächtnisstörungen bei Frauen, die zu Beginn der Anwendung einer Hormonersatzbehandlung älter als 65 Jahre waren. Fragen Sie hierzu Ihren Arzt um Rat.

### Hinweis

Cetylstearylalkohol kann lokale Hautreizungen hervorrufen (z. B. Kontaktdermatitis).

Wenden Sie [Phantasiebezeichnung] nicht unmittelbar vor dem Geschlechtsverkehr und nicht als Gleitmittel an, um mögliche Nebenwirkungen bei Ihrem Partner zu vermeiden.

Besondere Vorsicht ist bei Anwendung von [Phantasiebezeichnung] zusammen mit Latexprodukten (z. B. Kondome, Diaphragma) geboten, da es Hilfsstoffe (andere Inhaltsstoffe, insbesondere Stearate) enthält, welche die Funktionsfähigkeit dieser Produkte senken und somit ihre Zuverlässigkeit einschränken.

Wenn Ihre Scheidenhaut sehr verletzlich ist, seien Sie vorsichtig, wenn Sie den Applikator in die Scheide einführen.

### **Anwendung von [Phantasiebezeichnung] zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Wechselwirkungen von [Phantasiebezeichnung] mit anderen Arzneimitteln wurden nicht untersucht.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

[Phantasiebezeichnung] ist nur zur Anwendung bei Frauen nach der Menopause. Wenn Sie schwanger werden, brechen Sie die Anwendung von [Phantasiebezeichnung] ab und wenden Sie sich an Ihren Arzt. [Phantasiebezeichnung] sollte nicht während der Stillzeit angewendet werden.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Keine bekannten Wirkungen.

## **3. Wie ist [Phantasiebezeichnung] anzuwenden?**

*[Der folgende Text sollte in diesen Abschnitt eingefügt und der aktuelle Text gelöscht werden]*

Wenden Sie [Phantasiebezeichnung] immer genau wie in dieser Packungsbeilage beschrieben an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

### **Anweisungen zur Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

Die folgenden Informationen gelten, es sei denn [Phantasiebezeichnung] wurde Ihnen von Ihrem Arzt anders verschrieben. Sie müssen die folgenden Anweisungen immer einhalten. Falls Sie dies nicht tun, wirkt [Phantasiebezeichnung] eventuell nicht richtig.

*Wie ist [Phantasiebezeichnung] anzuwenden?*

[Phantasiebezeichnung] ist eine Creme zur Anwendung in der Scheide.

Die Erfahrungen in der Behandlung von Frauen im Alter über 65 Jahren sind begrenzt.

Sie können mit der Anwendung von [Phantasiebezeichnung] an einem beliebigen Tag beginnen.

[Phantasiebezeichnung] sollte mit einem Applikator eingeführt werden.

Führen Sie sich den Inhalt 1 gefüllten Applikators (= 2 g Creme) vor dem Schlafengehen ein. Während der ersten Woche sollte [Phantasiebezeichnung] jeden zweiten Tag, d. h. in Abständen von 48 Stunden, und danach zweimal wöchentlich (Erhaltungsdosis) angewendet werden. Der Applikator sollte nach jedem Gebrauch mit warmem Wasser



gereinigt werden. Die Behandlung sollte nicht länger als 4 Wochen fortgesetzt werden. Wenden Sie übrig gebliebene Creme nach Beenden des Behandlungszyklus nicht mehr an.

*[In diesem Abschnitt wird die Anwendung der Creme mithilfe des Applikators eingefügt. Dieser Teil von Abschnitt 3 wurde während dieses Verfahrens nicht geändert.]*

[...]

*[Der folgende Text sollte nach dem Abschnitt „Reinigen Sie den Applikator nach dem Gebrauch“ eingefügt werden.]*

Falls der Applikator beschädigt ist, sollten Sie ihn nicht verwenden und den Hersteller benachrichtigen.

*Wie lange ist die Behandlung mit [Phantasiebezeichnung] fortzusetzen?*

[Phantasiebezeichnung] sollte nicht länger als 4 Wochen angewendet werden.

Es ist nicht bekannt, ob eine verlängerte Behandlung oder wiederholte Behandlungszyklen eine Verdickung der Gebärmutter Schleimhaut (Endometriumhyperplasie) und Krebs der Gebärmutter Schleimhaut (Endometriumkarzinom) verursachen. Daher wird eine verlängerte Behandlung von mehr als 4 Wochen nicht empfohlen. Wenn die Symptome der vaginalen Atrophie länger als 4 Wochen anhalten, sollten alternative Therapien in Erwägung gezogen werden. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie eine Durchbruchblutung oder Schmierblutung bekommen, sollten Sie die Anwendung von [Phantasiebezeichnung] beenden. In der Regel ist dies kein Grund zur Sorge. Dennoch sollten Sie einen Termin mit Ihrem Arzt vereinbaren.

### **Wenn Sie eine größere Menge von [Phantasiebezeichnung] angewendet haben, als Sie sollten**

Wenn Sie einmal eine größere Menge von [Phantasiebezeichnung] angewendet haben, als Sie sollten, können Nebenwirkungen, wie etwa Übelkeit, auftreten. Sprechen Sie mit einem Arzt oder Apotheker.

### **Wenn Sie die Anwendung von [Phantasiebezeichnung] vergessen haben**

Wenden Sie nicht die doppelte Menge von [Phantasiebezeichnung] an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben. Führen Sie Ihre Behandlung normal fort.

### **Wenn Sie die Anwendung von [Phantasiebezeichnung] abbrechen**

Ihr Arzt wird Ihnen die Effekte eines Behandlungsabbruchs erklären und Ihnen mitteilen, wann die Behandlung zu beenden ist. Er wird mit Ihnen außerdem über andere Behandlungsmöglichkeiten sprechen.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

[Der folgende Text sollte in diesen Abschnitt eingefügt und der aktuelle Text gelöscht werden]

Wie alle Arzneimittel kann auch [Phantasiebezeichnung] Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Es werden die folgenden Kategorien verwendet, um die Häufigkeit von Nebenwirkungen anzugeben:

Sehr häufig:	mehr als 1 von 10 Patienten
Häufig:	1 bis 10 von 100 Patienten
Gelegentlich:	1 bis 10 von 1 000 Patienten
Selten:	1 bis 10 von 10 000 Patienten
Sehr selten:	weniger als 1 von 10 000 Patienten
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Gelegentlich: Es kann vorübergehend zu leichten lokalen Reizungen (z. B. Juckreiz, Brennen) und leichtem Ausfluss kommen.

Sehr selten: allergische Reaktionen

Die folgenden Nebenwirkungen können im Zusammenhang mit einer oralen und/oder transdermalen Estrogen-Behandlung auftreten:

- Gallenblasenerkrankung
- verschiedene Hauterkrankungen:
  - o Hautverfärbungen, insbesondere im Gesicht und am Hals, sogenannte Schwangerschaftsflecken (Chloasma)
  - o schmerzhafte, rötliche Hautknötchen (Erythema nodosum)
  - o Ausschlag mit Schießscheiben-artigen oder kreisförmigen rötlichen Flecken bzw. Entzündungen (Erythema multiforme)

##### Häufig

Depressionen, Haarausfall, Gelenkschmerzen, Beinkrämpfe, abnormale Uterusblutung, Brustschmerzen, Brust schmerzempfindlich, Brustvergrößerung, Brustdrüsenabsonderung, Gewichtszu- oder Gewichtsabnahme, erhöhte Blutfettspiegel (Triglyzeride)

##### Gelegentlich

Vaginitis, einschließlich Infektion der Genitalien aufgrund eines Pilzes, Veränderungen der Libido, Störung des Gemütszustands, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Migräne, Angst, Unverträglichkeit gegenüber Kontaktlinsen, venöse Blutgerinnsel (Thrombosen), Übelkeit, Blähungen, Abdominalschmerzen, Hirsutismus, Pruritus, Ausschlag, Ödem

Die folgenden unerwünschten Ereignisse wurden ebenfalls mit einer oralen und/oder transdermalen Estrogentherapie in Zusammenhang gebracht:

- Brustkrebs
- Endometriumhyperplasie und -karzinom
- Eierstockkrebs

- Blutgerinnsel in den Venen der Beine oder der Lunge (venöse Thromboembolie)
- Herzkrankheit
- Schlaganfall
- wahrscheinliche Gedächtnisstörungen, wenn die Hormonersatzbehandlung im Alter von über 65 Jahren begonnen wurde

Weitere Informationen über diese Nebenwirkungen finden Sie im Abschnitt 2.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren <Arzt> <oder> <,> <Apotheker> <oder das medizinische Fachpersonal>. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem\*** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

[\*For the printed material, please refer to the guidance of the annotated QRD template.]

Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker-

## Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Die zuständigen nationalen Behörden der Mitgliedsstaaten oder ggf. der Referenzmitgliedsstaaten stellen sicher, dass die folgenden Bedingungen von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen erfüllt werden:

Bedingungen	Termin
<p><i>Für Arzneimittel mit 0,01 Gew.-% Estradiol zur topischen Anwendung</i></p> <p>Die maximale Dauer eines Behandlungszyklus mit Arzneimitteln mit 0,01 Gew.-% Estradiol zur topischen Anwendung ist auf 4 Wochen begrenzt (keine Anwendungswiederholung). Daher sollten Packungsgrößen zu 100 g in allen EU-Mitgliedstaaten, in denen sie derzeit zugelassen sind, zurückgezogen werden.</p>	<p>Innerhalb von 3 Monaten nach dem Beschluss der Kommission</p>
<p><i>Für Arzneimittel mit 0,01 Gew.-% Estradiol zur topischen Anwendung</i></p> <p>Im Zuge der Begrenzung der maximalen Dauer eines Behandlungszyklus mit Arzneimitteln mit 0,01 Gew.-% Estradiol zur topischen Anwendung auf 4 Wochen (keine Anwendungswiederholung) werden die Zulassungsinhaber aufgefordert, einen detaillierten Plan mit genauen kurzen Fristen zur Anpassung der kleineren Packungsgröße (25 g) sowie zur Rücknahme der Packungsgrößen zu 35 g und 50 g in allen EU-Mitgliedstaaten, in denen diese derzeit zugelassen sind, vorzulegen.</p>	<p>Innerhalb von 3 Monaten nach dem Beschluss der Kommission</p>