Estrogel®-Gel

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Dosierungseinheit (1,25 g Estrogel®) enthält 0,75 mg 17β-Estradiol (als Hemihydrat).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Gel
***Aussehen*:** Durchsichtiges, leicht schimmerndes, nach Alkohol riechendes Gel.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei Estrogenmangelsymptomen bei postmenopausalen Frauen.
Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen, die ein hohes Risiko zukünftiger Frakturen haben und die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen, zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen.
Die alleinige Anwendung dieser Arzneispezialität (ohne regelmäßigen Zusatz von Gestagenen) zur Behandlung in der Postmenopause darf jedoch nur bei Frauen erfolgen, denen der Uterus entfernt wurde (Siehe auch Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Patientinnen, die vorher mit oralen Estrogenen behandelt wurden, sollten erst 1 Woche nach Absetzen der Tabletten oder sobald die Beschwerden wieder einsetzen mit der Anwendung von Estrogel Gel beginnen.
Im weiteren Verlauf der Therapie sollte die Dosierung individuell angepasst werden.

Dosierung

Estrogel Gel ist in einem Pumpspender erhältlich. Bei Anbruch eines neuen Pumpspenders kann ein Vorpumpen erforderlich sein. Die erste Dosiereinheit könnte daher ungenau sein und sollte verworfen werden.
Jeder Pumpenhub (entspricht 1 Dosiereinheit) besteht aus 1,25 g Gel, entsprechend 0,75 mg Estradiol.
Die übliche Tagesdosis beträgt 2 Dosiereinheiten (entsprechend 2,5 g Estrogel Gel oder 1,5 mg Estradiol).
Bei mangelnder Symptomerleichterung kann die Dosis auf 4 Dosiereinheiten (entsprechend 5 g Estrogel Gel oder 3 mg Estradiol) täglich erhöht werden.
Wenn notwendig kann die Dosis nach 2 bis 3 Behandlungszyklen entsprechend den klinischen Symptomen angepasst werden:
Eine Dosisreduktion ist erforderlich, wenn Zeichen eines Estrogen-Überschusses, wie Spannungsgefühl in den Brüsten, Anschwellen des Unterleibs- und Beckenbereichs, Ängstlichkeit, Nervosität oder Aggressivität, bestehen.
Eine Dosissteigerung ist erforderlich, wenn Zeichen eines Estrogen-Mangels, wie Fortbestehen der Hitzewallungen, Scheidentrockenheit, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Müdigkeit, depressive Verstimmungen, bestehen.
Für den Beginn als auch für die Fortsetzung der Behandlung postmenopausaler Symptome ist die niedrigste wirksame Dosis für die kürzest mögliche Therapiedauer (siehe Abschnitt 4.4) anzuwenden.

Estrogen plus Gestagen Therapie:

Bei nicht hysterektomierten Frauen muss zur Vermeidung einer unphysiologischen Stimulation des Endometriums (mit dem Risiko der Karzinomentstehung) eine begleitende Gestagengabe erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Estrogenmonotherapie:

Eine kontinuierliche Estrogenmonotherapie ist nur bei hysterektomierten Frauen indiziert.
Bei hysterektomierten Frauen, bei denen früher eine Diagnose auf Endometriose gestellt wurde, ist eine zusätzliche Gestagengabe zu erwägen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Zwei Therapieregime sind möglich:

Estrogel Gel kann zyklisch oder kontinuierlich angewendet werden.

1. „Zyklisch“:

Estrogel Gel wird meist zyklisch angewendet: 3 Wochen Behandlung (Tag 1 bis 21), gefolgt von einer behandlungsfreien Woche. Während der therapiefreien Woche kann eine Blutung eintreten.
Zyklische Estradiolapplikation kann nach folgendem Schema erfolgen: Vom 1. bis 21. Zyklustag 2 Dosiereinheiten Estrogel Gel täglich, kombiniert mit einem Gestagen an den letzten 12 bis 14 Tagen der 21. Tage an denen Sie Estrogel Gel anwenden. Die letzten 7 Tage des Zyklus bleiben behandlungsfrei.

2. „Kontinuierlich sequentiell“:

Die kontinuierlich sequentielle Therapie mit Estrogel Gel und einem Gestagen ist bei Frauen indiziert, bei denen die Estrogenmangel-Symptome während des behandlungsfreien Intervalls bei einem zyklischen Therapieschema stark in Erscheinung treten.
Wird Estradiol mittels Estrogel Gel kontinuierlich zugeführt, so empfiehlt es sich, das begleitende Gestagen an jeweils 12 bis 14 (oder länger) Tagen jedes 28-tägigen Zyklus in sequentieller Art zu verabreichen.
Bei beiden Anwendungsarten tritt nach Abschluss der Gestagentherapie meist eine Entzugsblutung auf.

Kinder und Jugendliche

Für Estrogel Gel gibt es keine Indikation für die Anwendung bei Kindern.

Art der Anwendung
Estrogel Gel wird transdermal angewendet. Das Gel wird auf ein ca. zwei Handflächen großes (ca. 20x20 cm) Hautareal aufgetragen (Abdomen, Schultern, Arme oder Oberschenkel), wobei die Brust ausgenommen bleibt. Estrogel Gel sollte nicht auf Schleimhäute aufgetragen werden. Ein Kontakt mit den Augen sollte vermieden werden.
Die Anwendung erfolgt am günstigsten nach dem Waschen morgens oder abends. Das Gel muss nicht einmassiert werden. Vor dem Bedecken mit Kleidung soll die Auftragungsfläche etwa zwei Minuten trocknen. Nach dem Auftragen sollte man sich die Hände waschen.
Bei Vergessen einer Anwendung sollte in Folge nicht die doppelte Dosis angewendet werden. Das Therapieschema sollte wie gewohnt fortgeführt werden. Bei Vergessen einer Dosis erhöht sich die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Durchbruch- und Schmierblutung.

4.3 Gegenanzeigen
Estrogel Gel sollte in den folgenden Fällen nicht angewendet werden:
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- 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).
- bestehende oder erst kurze Zeit zurückliegende arterielle thromboembolische Erkrankungen (z.B. Angina pectoris, Myokardinfarkt).
- bekannte thrombophile Erkrankungen (z.B. Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombin-Mangel, siehe Abschnitt 4.4).
- akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die Leberfunktionstests nicht normalisiert haben.
- Porphyrie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Nicht durch Überdosierung bedingte wiederholt auftretende Zwischenblutungen sind diagnostisch abzuklären.
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.
Es liegen nur begrenzte Daten zur Bewertung der Risiken einer HRT bei der Behandlung der prämaturen 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.
Bei einigen Patientinnen kommt es bei einer transdermalen Anwendung zu einer ungenügenden Resorption von Estradiol. In diesen Fällen, sollten die Estrogenmangelsymptome weiter bestehen, wird eine höhere Dosierung oder ein anderer Applikationsweg empfohlen.
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.
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. Leberadenome). Nach Abklingen einer Virushepatitis sollten etwa 6 Monate vergehen, bevor Estrogel Gel angewendet wird.
- Diabetes mellitus mit oder ohne Beteiligung der Gefäße
- Cholelithiasis

– Migräne oder (starke) Kopfschmerzen
– systemischer Lupus erythematodes
– Endometriumhyperplasie in der Vorgeschichte (siehe unten)
– Epilepsie
– Asthma
– Otosklerose
– benigne Tumore der Brust
– Prolaktin-absondernder Hypophysen-Tumor
– Thrombophlebitiden
– Varizen
– Depressionen
– Hereditäres Angioödem

Gründe für den sofortigen Abbruch der Behandlung

Die Therapie ist bei Vorliegen einer Gegenanzeige sowie in den folgenden Situationen abzubrechen:
– Ikterus und Verschlechterung der Leberfunktion
– signifikante Erhöhung des Blutdrucks
– Einsetzen migräneartiger Kopfschmerzen
– Schwangerschaft
– geplante Operationen (4 Wochen vorher)
– Immobilisation (z.B. nach Unfällen)

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 Estrogel 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 zusätzliche zyklische Gabe eines Gestagens für die Dauer von mindestens 12 Tagen pro Monat bzw. pro 28-Tage-Zyklus oder die kontinuierliche kombinierte Estrogen-Gestagen-Behandlung von Frauen mit intaktem Uterus kompensiert das zusätzliche Risiko, das von der Estrogen-Monotherapie ausgeht.

Für Dosierungen von mehr als 2 mg oralem Estradiol bzw. mehr als 0,625 mg equinen konjugierten Estrogenen und für Estrogen-Pflaster mit einer Wirkstoff-Freisetzung von mehr als 50 µg/Tag ist nicht gezeigt worden, dass die endometriale Sicherheit durch Zugabe eines Gestagens gewährleistet ist.

Für Estrogel®-Gel wurde die endometriale Sicherheit zusätzlicher Gestagengaben nicht untersucht.

Durchbruch- und Schmierblutungen können während der ersten Monate der Behandlung auftreten. Wenn solche Blutungen einige Zeit später im Verlauf der Therapie auftreten oder nach Therapieende anhalten, sollte die Ursache geklärt werden. Dies kann eine Endometriumsbiopsie zum Ausschluss einer malignen Erkrankung des Endometriums umfassen.

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

Eine unopponierte Estrogen-Stimulation kann zu einer prämalignen oder malignen Transformation residualer 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.

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.

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.

Ovarialkarzinomrisiko

Das Ovarialkarzinom ist viel seltener als Brustkrebs. Epidemiologische Erkenntnisse einer großen Meta-

Analyse 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), 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^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 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).

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.

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.

Sonstige Erkrankungen

Estrogene können eine Flüssigkeitsretention bewirken; daher müssen Patientinnen mit kardialen oder renalen Funktionsstörungen sorgfältig beobachtet werden. Patientinnen mit terminaler Niereninsuffizienz sind engmaschig zu beobachten, da zu erwarten ist, dass der Spiegel zirkulierender Wirkstoffe von Estrogel® erhöht ist.

Frauen mit vorbestehender Hypertriglyzeridämie sollten 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.

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).

Chloasma kann gelegentlich auftreten, insbesondere bei Frauen mit Chloasma Gravidarum in der Anamnese.

Frauen mit einer Tendenz zu Chloasma sollten direktes Sonnenlicht sowie ultraviolette Strahlung vermeiden solange Sie HRT anwenden.
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 Estrogel 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen von Estrogel Gel 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, Primidon, Phenytoin, Carbamazepin) und Antiinfektiva (z.B. Griseofulvin, 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.
Bei transdermaler Anwendung wird der first-pass Effekt in der Leber vermieden, und deshalb können transdermal angewendete Estrogene durch Enzyminduktoren weniger betroffen sein als orale Hormone.
Die gleichzeitige Einnahme von Ascorbinsäure und Estrogenen kann die Wirkung der Estrogene verstärken, während die Anwendung von Phenylbutazonen gleichzeitig mit oralen Estrogenen deren Wirkung vermindern kann.
Bei gleichzeitiger Anwendung von oralen Estrogenen mit Metoprolol bzw. Imipramin kann es zur Verstärkung bzw. Verlängerung der Wirkung dieser Wirkstoffe kommen.
Orale Estrogene können die Wirkung von Benzodiazepinen und Antidepressiva, Glukokortikoiden und Theophyllin verstärken sowie die Wirkung folgender Arzneimittel beeinflussen: Antikoagulantien, Antidiabetika, Lipidsenker, Antihypertensiva.
Von oral verabreichten Estrogenen ist bekannt, dass sie folgende Labortests beeinflussen können: Glukosetoleranz-, Blutgerinnungs-, Metyrapon-, Schilddrüsenfunktions-Tests. Diese Wechselwirkungen können auch bei Anwendung von Estrogel Gel nicht ausgeschlossen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Estrogel Gel ist in der Schwangerschaft nicht indiziert. Wenn es während der Behandlung mit Estrogel Gel 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
Estrogel Gel sollte nicht während der Stillzeit angewendet werden.
Fertilität
Ein Einfluss auf die Fertilität beim Menschen wurde bislang nicht beobachtet.

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

Es ist unwahrscheinlich, dass Estrogel Gel Auswirkungen auf die Aufmerksamkeit oder Koordination hat.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden unerwünschten Wirkungen wurden im Zusammenhang mit Estrogel Gel berichtet:

Organklassen	***Sehr häufig (≥1/10)***	***häufig (≥1/100, <1/10)***	***gelegentlich, ≥1/1.000, <1/100***	***Selten ≥1/10.000, <1/1.000***	***sehr selten <1/10.000***	***nicht bekannt***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Schwere in den Beinen			Purpura
Psychiatrische Erkrankungen		depressive Verstimmung				
Erkrankungen des Nervensystems	einfache Kopfschmerzen	Erregbarkeit, Schwindel Nervosität, Lethargie,	Migräne, Angst, Insomnie, Apathie,		Exazerbation von Epilepsie	veränderte Euphorie, Tremor, Agitiertheit

		Kopfschmerzen vermehrtes Schwitzen, Hitzewallungen	emotionale Labilität, verminderte Konzentration, Parästhesie, veränderte Libido			
Augenerkrankungen					Kontaktlinsenunverträglichkeit	Abnormer Visus, trockene Augen
Herzerkrankungen			Palpitationen			Hypertonie
Erkrankungen des Immunsystems						Exazerbation eines hereditären Angioödems
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Ödem, Gewichtszunahme				Hypercholesterinämie
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Gelenkserkrankungen, Muskelkrämpfe			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe, Rhinitis			
Gefäßerkrankungen			Kardiovaskuläre Erkrankungen	Thromboembolische Erkrankungen		Superfizielle Phlebitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes		Übelkeit, Unterleibskrämpfe, Blähungen	Verstärkter Appetit, Obstipation, Erbrechen			Dyspepesie, Diarrhö, Rektalerkrankungen
Leber- und Gallenerkrankungen				Cholestatischer Ikterus, Adenom der Leber (kann zu intraabdominellen Blutungen führen)		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Exanthem an der Applikationsstelle	Juckreiz an der Applikationsstelle	Chloasma und Melasma (mitunter bleibend), Akne, Alopezie, trockene Haut			Nagelerkrankung, Erythema nodosum, Erythema multiforme, Hirsutismus, Kontaktdermatitis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustspannen	Metrorrhagie, Ausfluss, Masthopathie, Menstruationsstörung, Erkrankungen	benigne Veränderungen der Brust, Brustvergrößerung, Brustemp-	Gebärmuttertumor Galaktorrhoe (in diesem Fall sollte man auf ein Hy-		Erkrankungen der Gebärmutter, Uterusmyom, Brustschmerzen

		der Vulva/Vagina	findlichkeit, Scheidentrockenheit, benignes Endometriumneoplasie, Endometriumhyperplasie	pophysenadenom untersuchen)		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Polyurie, erhöhter Harndrang			Harninkontinenz, Zystitis, Harnentfärbung, Hämaturie,
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Schmerzen, Ödeme	Hitzewallungen, Müdigkeit, anormale Laborergebnisse Asthenie, Fieber, Grippesymptome, Unwohlsein			

Brustkrebsrisiko:
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

Altersgruppe (Jahre)	***Zusätzliche Fälle bei 1 000 HRT-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren****	***Risiko-Verhältnis***	***Zusätzliche Fälle bei 1 000 HRT-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren (95-%-KI)***
		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.

Ovarialkarzinomrisiko

Die Anwendung von Estrogen-Monoarzneimitteln oder von Estrogen-Gestagen- Arzneimitteln zur HRT ist mit einem geringfügig erhöhten Risiko verbunden, dass ein Ovarialkarzinom diagnostiziert wird (siehe Abschnitt 4.4).

Aus einer Meta-Analyse 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% CI 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 2000 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 2000 Frauen diagnostiziert.

Risiko venöser Thromboembolien

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 solches 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 eine venöse Thromboembolie nach 5 Jahren HRT

Altersgruppe (Jahre)	***Inzidenz pro 1000 Frauen im Placebo- Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren***	***Risiko-Verhältnis und 95 % KI***	***Zusätzliche Fälle pro 1000 Anwenderinnen***
Orale Estrogen-Mono-HRT*			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3-10)
Kombinierte orale Estrogen-Gestagen HRT			
50 – 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1-13)

*Studie bei Frauen ohne Uterus

Risiko einer koronaren Herzkrankheit

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 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.

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 nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

a) Symptome einer Überdosierung

Brustspannen und -schmerzen, zervikaler Fluor, genitale Blutungen, Übelkeit und Erbrechen können Anzei-

chen einer relativen Überdosierung sein. Sie können auch bei Kindern und jungen Mädchen nach oraler Einnahme höherer Estrogendosen auftreten.
Wegen der sehr geringen Toxizität von Estradiol sind weitergehende toxische Effekte nicht zu erwarten.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Die genannten Symptome sind nur vorübergehend. Sie erfordern keine spezifische Behandlung und können durch Dosisreduktion oder Therapieabbruch beseitigt werden.
Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Estrogene (Urogenitalsystem und Sexualhormone); natürliches Estrogen mit transdermaler Verabreichung
ATC-Code: G03CA03
Der Wirkstoff , ein synthetisches 17-ß-Estradiol, ist chemisch und biologisch mit dem endogenen humanen Estradiol identisch. Es ergänzt die bei menopausalen Frauen nachlassende körpereigene Estrogenproduktion und lindert menopausale Beschwerden.
Körpereigenes 17β-Estradiol induziert die primären und sekundären weiblichen Geschlechtsmerkmale und erhält sie aufrecht. Die biologischen Wirkungen von 17β-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.

Eine transdermale Estrogentherapie hat folgende Vorteile:

- Anwendung des natürlichen Estrogens 17-ß-Estradiol, das von den Ovarien sezerniert wird.
- Durch transdermale Anwendung wird der first-pass Effekt durch die Leber vermieden. In Folge des first-pass Effekts käme es zur Synthese von Angiotensinogen, VLDL und bestimmten Gerinnungsfaktoren, die bei der Entstehung cardiovaskulärer, thromboembolischer und metabolischer Nebenwirkungen eine pathogenetische Rolle spielen.
  Transdermal verabreichtes Estradiol hat laut bisher vorliegender Untersuchungen keinen Einfluss auf die Blutgerinnungsfaktoren Fibrinopeptid A, hochmolekulares Fibrinogen, Antithrombin III (Gehalt und Aktivität). Es hat ebenfalls keine Wirkung auf den Blutspiegel von zirkulierendem Reninsubstrat sowie Sexualhormon-, Thyroxin- und Cortisol-bindendem Globulin.

Estrogene beugen dem Verlust von Knochenmasse nach der Menopause oder einer Ovarektomie vor.

Im Rahmen der klinischen Prüfung erhobene Daten

Linderung der Estrogenmangelsymptome: Eine Linderung der Wechseljahrbeschwerden (z.B. Hitzewallungen) konnte in den ersten Wochen der Behandlung nachgewiesen werden.

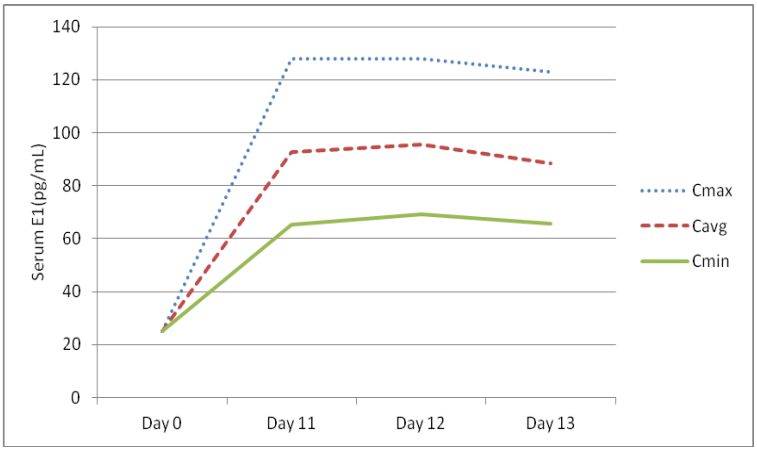
Osteoporoseprävention

Der Estrogenmangel in der Menopause ist assoziiert mit einem vermehrten Knochenumsatz und Abbau von Knochenmasse. Die Wirkung von Estrogen auf die Knochenmineraldichte ist dosisabhängig. Der Schutz ist offenbar solange wirksam, wie die Behandlung fortgesetzt wird. Nach Beendigung der HRT wird die Knochenmasse wieder in vergleichbarem Maße abgebaut wie bei unbehandelten Frauen.
Mit Estrogel Gel bei einer Dosierung von 2,5 g Gel pro Tag für 21 von 28 Tagen wurde dieser Effekt bei etwa 89 % der behandelten Frauen erzielt (gegenüber 45% unter Placebo)
Aus der WHI-Studie und Metaanalysen weiterer Studien geht hervor, dass die aktuelle Anwendung einer HRT, allein oder in Kombination mit einem Gestagen, bei überwiegend gesunden Frauen das Risiko von Hüft-, Wirbelkörper- oder sonstigen osteoporotischen Frakturen reduziert. Eine HRT kann auch Frakturen bei Frauen mit geringer Knochendichte und/oder nachgewiesener Osteoporose vorbeugen, es liegen jedoch nur begrenzte Hinweise diesbezüglich vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetische Studien ergaben, dass bei großflächiger topischer Anwendung von Estradiol in einem flüchtigen Lösungsmittel, ca. 10% des Estradiols perkutan absorbiert werden, unabhängig vom Alter des Patienten. Die tägliche Anwendung von 2,5 g oder 5 g Estrogel auf einer Fläche von 400 – 750 cm^2 resultiert in einem stufenweisen Anstieg der Estradiol-Plasmakonzentration und erlangt nach ca. 3 – 5 Tagen einen Gleichgewichtszustand (steady-state). Estrogel führt zu Estradiol-Serumspiegeln und Estron- Estradiol-Verhältnissen, wie sie bei prämenopausalen Frauen in der frühen bis mittleren Proliferationsphase beobachtet werden.
Nach Verabreichung von 2 Dosiereinheiten (2,5 g) Estrogel Gel (1,5 mg Estradiol) werden im Durchschnitt Plasmakonzentrationen zwischen 60 und 80 pg/ml gefunden. In der Hornhautschicht der Epidermis wird der Wirkstoff vorübergehend gespeichert. Von dort erfolgt eine langsame Diffusion in die systemische Zirkulation über die Kapillaren der Dermis.
Die Halbwertszeit der Elimination von Estradiol aus dem Plasma beträgt ca. 1 Stunde. Estradiol wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert. Die wichtigsten Metaboliten sind Estriol und Estron und deren Konjugate (Glukuronide, Sulfate). Sie sind viel weniger wirksam als Estradiol.
Estrogenmetaboliten durchlaufen einen enterohepatischen Kreislauf. Die Ausscheidung erfolgt größtenteils im Urin in Form von Konjugaten. Nach Ende der Substitution sinkt die Estradiolkonzentration im Serum rasch

wieder auf den Basiswert, die Ausscheidungsrate der Estradiolkonjugate im Harn erreicht nach 76 h wieder die Ausgangswerte.



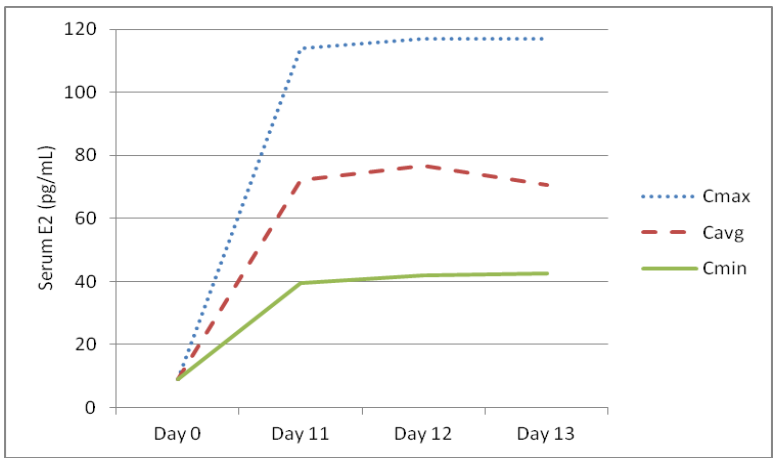


Abbildung 1: Mittlere Serum-Konzentrationen für Estradiol (E2) und Estron (E1) nach wiederholter Applikation von 2,5g Estrogel über einen Zeitraum von 14 Tagen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

17β-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.

Nach den Untersuchungen zur lokalen Verträglichkeit von Estrogel Gel am Kaninchen kann das Präparat mit einem Skin Irritation Score von 0,4 als nicht hautreizend angesehen werden. In Untersuchungen an Mäusen und Meerschweinchen zeigte Estrogel Gel weder antigene noch phototoxische oder photosensibilisierende Wirkungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Carbopol
Triethanolamin
Ethanol
gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach erstmaliger Entnahme nicht länger als 8 Wochen verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25° C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Dosier-Pumpspender, bestehend aus einer Polypropylen-Flasche, einem LD-Polyethylen-Beutel, einem LLD-Polyethylen-Ring und einer Polypropylen-Dosierpumpe.

Der Pumpspender enthält 80 g, entsprechend 64 Dosiereinheiten.

Packungsgröße 1 Stück.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der Pumpspender arbeitet treibgasfrei.
Durch einen Druck auf den Spender werden 1,25 g des Gels abgegeben (Abb. 1).
Die erste Dosiereinheit ist unter Umständen nicht exakt und sollte verworfen werden.
Nach 64 Einzeldosen wird die abgegebene Gelmenge sehr gering. Dann sollte der Rest der Packung nicht mehr verwendet werden.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend der nationalen Anforderungen zu entsorgen.
Nach jeder Anwendung sollte der kleine Verschluss wieder auf die Spenderöffnung aufgesetzt (Abb. 2), und die Verschlusskappe auf den Pumpspender gesteckt werden.

Abb. 1

Abb. 2

7. Inhaber der Zulassung

MEDA Pharma GmbH
Guglgasse 15
A-1110 Wien

8. Zulassungsnummer

1–22063

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

12. August 1997 / 19. Jänner 2016

10. Stand der Information

Februar 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.