

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ovestin 0,5 mg Ovula

Vaginalzäpfchen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff:

1 Vaginalzäpfchen enthält 0,5 mg Estriol.

Enthält Macrogolcetylstearylether.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Vaginalzäpfchen

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete****Behandlung der vaginalen Symptome bei Estrogenmangel:**

- Behandlung der Symptome, der durch Estrogenmangel bedingten vaginalen Atrophie, bei postmenopausalen Frauen
- Vor- und Nachbehandlung bei vaginalen Operationen bei Frauen mit Estrogenmangel.
- Zur Aufhellung eines schwer beurteilbaren atrophischen Zellbildes im Vaginalabstrich.

4.2 Dosierung,**Art und Dauer der Anwendung**

Ovestin 0,5 mg Ovula ist ein Estrogen-Monopräparat, das hysterektomierten Frauen oder Frauen mit Uterus verabreicht werden kann.

Dosierung

- Während der ersten Wochen (maximal 4 Wochen) 1-mal täglich 0,5 mg Estriol intravaginal, gefolgt von einer schrittweisen Reduzierung, je nach Besserung der Symptome. Dies erfolgt, bis eine Erhaltungsdosis (z. B. 2-mal wöchentlich 0,5 mg Estriol) erreicht ist.
- Als prä- und postoperative Behandlung postmenopausaler Frauen vor vaginalen Operationen: 1 Ovulum (0,5 mg Estriol) pro Tag in den 2 Wochen vor der Operation; 1 Ovulum zweimal pro Woche in den 2 Wochen nach der Operation.
- Als diagnostisches Hilfsmittel bei unklarem atrophischen Zervixabstrich: 1 Ovulum (0,5 mg Estriol) jeden zweiten Tag in der Woche vor dem nächsten Abstrich.

Vergessene Anwendung

Bei täglicher Anwendung innerhalb der ersten (2 bis) 3 Behandlungswochen:

Wird die vergessene Anwendung erst am nächsten Tag bemerkt, sollte diese nicht mehr nachgeholt werden. Es ist in diesem Fall mit dem Dosierschema wie gewohnt fortzufahren.

Bei 2-maliger Anwendung pro Woche:

Wird während der 2-maligen Behandlung pro Woche vergessen, das Arzneimittel zur einmal gewählten Zeit anzuwenden, ist dies sobald wie möglich nachzuholen.

Art und Dauer der Anwendung

Ovestin 0,5 mg Ovula wird am besten abends vor dem Schlafengehen tief intravaginal eingeführt.

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

Bei Ovestin 0,5 mg Ovula bleibt die systemische Exposition gegenüber Estriol, bei einer 2-maligen Anwendung pro Woche, in der Nähe des normalen postmenopausalen Bereiches. Es wird nicht empfohlen, ein Gestagen hinzuzufügen (siehe aber Abschnitt 4.4).

Bei Frauen, die keine HRT anwenden oder bei Frauen, die von einer kontinuierlich kombinierten HRT wechseln, kann die Behandlung mit Ovestin 0,5 mg ovule an jedem beliebigen Tag begonnen werden.

Frauen, die von einer zyklischen HRT wechseln, sollten die Behandlung mit Ovestin eine Woche nach Ende des Behandlungszyklus beginnen.

4.3 Gegenanzeigen

- bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht;
- estrogenabhängiger maligner Tumor bzw. ein entsprechender Verdacht (vor allem Endometriumkarzinom);
- nicht abgeklärte Blutung im Genitalbereich;
- unbehandelte Endometriumhyperplasie;
- frühere oder bestehende venöse thromboembolische Erkrankung (vor allem tiefe Venenthrombose, Lungenembolie);
- bekannte thrombophile Erkrankungen (z. B. Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombin-Mangel, siehe Abschnitt 4.4);
- bestehende oder erst kurze Zeit zurückliegende arterielle thromboembolische Erkrankungen (vor allem Angina pectoris, Myokardinfarkt);
- akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die relevanten Leberenzym-Werte nicht normalisiert haben;
- Porphyrie;
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine HRT sollte nur zur Behandlung solcher postmenopausaler Beschwerden begonnen werden, welche die Lebensqualität beeinträchtigen. Nutzen und Risiken sollten in jedem Einzelfall mindestens jährlich sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Eine HRT sollte nur so lange fortgeführt werden, wie der Nutzen die Risiken überwiegt.

Es liegen nur begrenzte Daten zur Bewertung der Risiken einer HRT bei vorzeitiger Menopause vor. Da jedoch das absolute Risiko bei jüngeren Frauen niedriger ist, könnte das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei jüngeren Frauen günstiger sein als bei älteren.

Medizinische Untersuchung/Kontrolluntersuchungen

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

Vaginalinfektionen sollten vor Beginn einer Therapie mit Ovestin 0,5 mg Ovula spezifisch behandelt werden.

Situationen, die eine Überwachung erfordern

Die Patientinnen sollten engmaschig überwacht werden, wenn eine der folgenden Situationen bzw. Erkrankungen vorliegt oder früher vorlag bzw. sich während einer Schwangerschaft oder einer zurückliegenden Hormonbehandlung verschlechtert hat. Dies gilt auch für den Fall, dass eine der nachfolgend genannten Situationen oder Erkrankungen im Laufe der aktuellen Hormonsubstitutionstherapie mit Ovestin 0,5 mg Ovula auftritt bzw. sich verschlechtert:

- Leiomyom (Uterusmyom) oder Endometriose;
- Risikofaktoren für Thromboembolien (siehe unten);
- Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumoren, z. B. Auftreten von Mammakarzinom bei Verwandten 1. Grades;
- Hypertonie;
- Lebererkrankungen (z. B. Leberadenom);
- Diabetes mellitus mit oder ohne Beteiligung der Gefäße;
- Cholelithiasis;
- Migräne oder (schwere) Kopfschmerzen;
- Systemischer Lupus erythematoses (SLE);
- Endometriumhyperplasie in der Vorgeschichte (siehe unten);
- Epilepsie;
- Asthma;
- Otosklerose.

Gründe für einen sofortigen Therapieabbruch

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

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

Ovestin 0,5 mg Ovula



Endometriumhyperplasie und -krebs

- Bei Frauen mit intaktem Uterus ist das Risiko für Endometriumhyperplasien und -karzinome bei längerfristiger systemische Estrogen-Monotherapie erhöht.
- Bei Ovestin 0,5 mg Ovula bleibt die systemische Exposition gegenüber Estriol, bei einer 2-maligen Anwendung pro Woche, in der Nähe des normalen postmenopausalen Bereiches. Es wird nicht empfohlen, ein Gestagen hinzuzufügen.
- Die endometriale Sicherheit einer Langzeitanwendung (mehr als ein Jahr) oder einer wiederholten Anwendung lokaler vaginal verabreichter Estrogene ist unbekannt. Daher sollte die Behandlung bei einer Wiederholung mindestens jährlich überprüft werden.
- Eine ungehinderte Estrogen-Stimulation kann zu einer prä-malignen 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 bekannt ist, dass eine residuale Endometriose vorliegt.
- 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 einschließen.

Um eine Stimulierung des Endometriums zu vermeiden, sollte die im Abschnitt 4.2 genannte Dosierung (1-mal täglich 0,5 mg) nicht überschritten und nicht länger als einige Wochen (maximal 4 Wochen) lang angewendet werden.

Eine epidemiologische Studie hat gezeigt, dass die Langzeitbehandlung mit niedrigen Dosierungen von oral angewendetem Estriol, aber nicht vaginal angewendetem Estriol, das Risiko von Endometriumkrebs erhöhen kann. Dieses Risiko stieg mit der Dauer der Behandlung und verschwand innerhalb eines Jahres nach Ende der Behandlung. Das erhöhte Risiko betraf weniger invasive und stark differenzierte Tumoren.

Die folgenden Risiken wurden mit systemischer HRT in Verbindung gebracht und gelten weniger für Ovestin 0,5 mg Ovula, bei denen die systemische Exposition gegenüber Estriol, bei einer 2-maligen Anwendung pro Woche, in der Nähe des normalen postmenopausalen Bereiches bleibt. Sie sollten jedoch bei Langzeitanwendung oder einer wiederholten Anwendung in Betracht gezogen werden.

Brustkrebs

Die epidemiologische Evidenz aus einer großen Metaanalyse weist auf kein zusätzliches Brustkrebsrisiko bei Frauen ohne Brustkrebs in der Anamnese hin, die niedrig dosierte Östrogene vaginal anwenden. Es ist nicht bekannt, ob die vaginale Anwendung niedrig dosierter Östrogene das Wiederauftreten von Brustkrebskrankungen fördert.

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

Klinische Studien zeigten, dass die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer erhöhten Brustdichte in der Mammographie bei Patienten, die mit Estriol behandelt wurden, niedriger war, als bei Patienten, die mit anderen Estrogenen behandelt wurden.

Es ist nicht bekannt ob Ovestin 0,5 Ovula das gleiche Risiko bergen. In mehreren Fall-Kontroll-Studien war Estriol nicht mit einem erhöhten Risiko für Brustkrebs assoziiert, im Gegensatz zu anderen Estrogenen. Die klinischen Konsequenzen dieser Erkenntnisse sind jedoch bislang unbekannt. Daher ist es wichtig, dass das Risiko einer Diagnose von Brustkrebs mit der Patientin besprochen und gegen den bekannten Nutzen einer HRT abgewogen wird.

Ovarialkarzinom

Epidemiologische Erkenntnisse einer großen Meta-Analyse lassen bei Frauen, die im Rahmen einer **systemischen** HRT Estrogen-Monoarzneimittel anwenden, auf ein leicht erhöhtes Risiko schließen, das sich innerhalb von 5 Anwendungsjahren zeigt und nach Beendigung der Behandlung im Laufe der Zeit abnimmt.

Venöse Thromboembolie

- Eine **systemische** HRT ist mit einem 1,3–3fach erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) verbunden, v. a. für tiefe Venenthrombosen oder Lungenembolien. Im ersten Jahr einer HRT ist das Auftreten einer VTE wahrscheinlicher als später (siehe Abschnitt 4.8).
- Patientinnen mit bekannter Thrombophilie haben ein erhöhtes VTE-Risiko. Eine HRT kann dieses Risiko erhöhen und ist daher bei diesen Patientinnen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
- Zu den allgemein anerkannten VTE-Risikofaktoren gehören die Anwendung von Estrogenen, ein höheres Alter, größere Operationen, längere Immobilisierung, erhebliches Übergewicht (BMI > 30 kg/m²), Schwangerschaft/Wochenbett, systemischer Lupus erythematosus (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 aussetzen. Die Behandlung sollte erst dann wieder aufgenommen werden, wenn die Frau wieder vollständig mobilisiert ist.
- Wird Ovestin zur Vor- und Nachbehandlung bei vaginalen Operationen angewendet, sollte eine prophylaktische Behandlung gegen Thrombose in Betracht gezogen werden.
- 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. (Es wird nur ein Teil der Defekte identifiziert, die zu einer Thrombophilie führen.) Wird ein thrombophiler Defekt festgestellt und sind außerdem Thrombosen bei Verwandten bekannt oder ist der festgestellte Defekt schwerwiegend (z. B. Antithrombin-, Protein-S- und/oder Protein-C-Mangel oder eine Kombination von Defekten), so ist eine HRT kontraindiziert.

ning in Erwägung gezogen werden. (Es wird nur ein Teil der Defekte identifiziert, die zu einer Thrombophilie führen.) Wird ein thrombophiler Defekt festgestellt und sind außerdem Thrombosen bei Verwandten bekannt oder ist der festgestellte Defekt schwerwiegend (z. B. Antithrombin-, Protein-S- und/oder Protein-C-Mangel oder eine Kombination von Defekten), so ist eine HRT kontraindiziert.

- Bei Patientinnen unter einer dauerhaften Behandlung mit Antikoagulanzen sollte vor der Anwendung einer HRT das Nutzen- Risiko-Verhältnis sorgfältig abgewogen werden.
- Sollte sich eine VTE nach Beginn der HRT entwickeln, muss das Arzneimittel abgesetzt werden. Die Patientinnen sollten darauf hingewiesen werden, dass sie sofort Kontakt mit einem Arzt aufnehmen müssen, wenn sie mögliche Symptome einer Thromboembolie bemerken (insbesondere schmerzhafte Schwellung eines Beins, plötzlicher Schmerz im Brustkorb, Atemnot).

Koronare Herzkrankheit

Estrogen-Monotherapie:

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

Ischämischer Schlaganfall

Die systemische Estrogen-Monotherapie ist mit einem bis zu 1,5fach erhöhten Schlaganfallrisiko verbunden. Das relative Risiko ist unabhängig vom Alter und der Zeitspanne, die seit der Menopause vergangen ist. Da allerdings das Grundrisiko, einen Schlaganfall zu erleiden, in hohem Maß altersabhängig ist, nimmt das Gesamtrisiko eines Schlaganfalls für Frauen unter einer HRT mit zunehmendem Alter zu (siehe Abschnitt 4.8).

Gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln gegen Hepatitis C

Zu Erhöhungen der ALT bei Patientinnen, die mit dem Kombinationstherapieschema Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin behandelt wurden und gleichzeitig ein Estrogen anwendeten, siehe Abschnitt 4.5.

Sonstige Erkrankungszustände

- Estrogene können eine Flüssigkeitsretention bewirken; daher müssen Patientinnen mit kardialen oder renalen Funktionsstörungen sorgfältig beobachtet werden.
- Frauen mit vorbestehender Hypertriglyceridämie müssen während einer Estrogen- oder Hormonersatztherapie 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.
- Exogene Estrogene können Symptome eines hereditären oder erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.
- Estrogene erhöhen die Konzentration des thyroxinbindenden Globulins (TBG),

Tabelle 1

Systemorganklasse	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Gefäßerkrankungen	Erhöhung des Blutdrucks		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit und andere gastrointestinale Beschwerden		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Beinkrämpfe, „schwere Beine“
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Mastodynie (während der ersten Wochen); Schmierblutungen; Reizungen der Vagina mit Hitzegefühl, Juckreiz, Brennen und Rötungen; zervikale Hypersekretion; Fluor	Uterusblutungen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ödeme mit vorübergehender Gewichtszunahme	(migräneartige) Kopfschmerzen	

wodurch es zu einem Anstieg des gesamten zirkulierenden Schilddrüsenhormons kommt, was anhand des proteingebundenen Jod (PBI), des T4-Spiegels (Säulen- oder Radioimmunassay) oder T3-Spiegels (Radioimmunassay) gemessen wird. Die T3-Harzaufnahme ist herabgesetzt, was einen TBG-Anstieg widerspiegelt. Die freien T4- und T3-Konzentrationen verändern sich nicht. Andere Bindungsproteine können im Serum erhöht sein, wie das kortikoidbindende Globulin (CBG) und das sexualhormonbindende Globulin (sex hormone binding globulin/SHBG), was zu einem Ansteigen der zirkulierenden Kortikosteroide bzw. Sexualhormone führt. Freie oder biologisch aktive Hormonkonzentrationen bleiben unverändert. Andere Plasmaproteine können erhöht sein (Angiotensinogen/Renin-Substrat, Alpha-1-Antitrypsin, Coeruloplasmin).

- Unter einer HRT verbessern sich die kognitiven Fähigkeiten nicht. Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für eine wahrscheinliche Demenz bei Frauen, die bei Beginn einer kontinuierlichen kombinierten HRT oder einer Estrogen-Monotherapie älter als 65 Jahre waren.

Ovestin 0,5 mg Ovula ist kein Kontrazeptivum.

Ovestin 0,5 mg Ovula enthält Macrogolcetylstearylather: Macrogolcetylstearylather kann Hautreizungen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aufgrund der vaginalen Anwendung und minimalen systemischen Aufnahme ist es unwahrscheinlich, dass es zu klinisch relevanten Arzneimittelwechselwirkungen mit Ovestin 0,5 mg Ovula kommt. Wechselwirkungen mit anderen lokal angewendeten Präparaten zur Behandlung der Vagina sollten allerdings berücksichtigt werden. Die folgenden Wechselwirkungen wurden für kombinierte orale Kontrazeptiva beschrieben und können ebenfalls für Ovestin 0,5 mg Ovula relevant sein.

Der Metabolismus der Estrogene kann durch die gleichzeitige Anwendung von Wirkstoffen verstärkt werden, die Arzneimittel-metabolisierende Enzyme, vor allem die Cytochrom-P450-Enzyme, induzieren; zu diesen Wirkstoffen 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, enzyminduzierende Eigenschaften, obwohl sie eigentlich als starke Enzymhemmer bekannt sind.

Pflanzliche Präparate, die Johanniskraut (Hypericum perforatum) enthalten, könnten den Metabolismus von Estrogenen induzieren.

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

Während klinischer Studien mit dem Kombinationstherapieschema Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin kam es bei Patientinnen, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel anwendeten, signifikant häufiger zu Erhöhungen der ALT auf über das Fünffache des oberen Normwerts (Upper Limit of Normal, ULN). Bei Frauen, die andere Arten von Estrogenen als Ethinylestradiol verwendeten, wie Estradiol, Estriol und konjugierte Estrogene, traten die Erhöhungen der ALT ähnlich häufig auf wie bei Frauen, die keine estrogenhaltigen Mittel verwendeten. Aufgrund der begrenzten Anzahl an Frauen, die diese anderen Estrogene einnehmen, ist bei der gleichzeitigen Anwendung mit dem Kombinationstherapieschema Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin Vorsicht geboten. (Siehe Abschnitt 4.4)

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Ovestin 0,5 mg Ovula ist in der Schwangerschaft nicht indiziert. Wenn es während der Behandlung mit Ovestin 0,5 mg Ovula zur

Schwangerschaft kommt, ist die Behandlung sofort abzubrechen.

Die meisten zurzeit vorliegenden epidemiologischen Studien, die hinsichtlich einer unbeabsichtigten Estrogenexposition des Fetus relevant sind, zeigen keine teratogenen oder fetotoxischen Wirkungen.

Stillzeit

Ovestin 0,5 mg Ovula ist in der Stillzeit nicht indiziert.

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

Es liegen keine Informationen vor, die darauf hinweisen, dass Ovestin 0,5 mg Ovula die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflusst.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

- 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 oder unbekannt

Folgende Nebenwirkungen können während der Anwendung von Ovestin 0,5 mg Ovula auftreten:

Siehe Tabelle 1

Aus der Literatur und aus Anwendungsbeobachtungen wurden folgende Nebenwirkungen berichtet:

Siehe Tabelle 2 auf Seite 4

Diese unerwünschten Reaktionen sind normalerweise vorübergehend, können jedoch auch ein Zeichen einer zu hohen Dosierung sein.

Klasseneffekte im Zusammenhang mit systemischer HRT

Die folgenden Risiken wurden mit systemischer HRT in Verbindung gebracht und gelten weniger für Ovestin 0,5 mg Ovula, bei denen die systemische Estrogen-Exposition gegenüber Estriol, bei einer 2-maligen Anwendung pro Woche, in der Nähe des normalen postmenopausalen Bereiches bleibt.

Ovarialkarzinom

Eine **systemische** 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 eine systemische HRT anwenden, im Vergleich zu Frauen, die nie eine HRT angewendet haben (RR 1,43, 95 %-KI 1,31-1,56). Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die eine HRT 5 Jahre lang anwenden, tritt 1 zusätzlicher Fall pro 2.000 Anwenderinnen auf. Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die keine HRT anwenden, werden über einen 5-Jahres-Zeitraum etwa 2 Fälle von Ovarialkarzinom pro 2.000 Frauen diagnostiziert.

Venöse Thromboembolien

Eine **systemische** HRT ist mit einem 1,3- bis 3-fach erhöhten relativen Risiko für venöse Thromboembolien (VTE), d. h. tiefe Venenthrombosen oder Lungenembolien, verbunden. 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 Abschnitt dargestellt:

Siehe Tabelle 3

Ischämischer Schlaganfall

- Die Anwendung einer systemischen HRT ist mit einem bis zu 1,5fach erhöhten relativen Risiko für einen ischämischen Schlaganfall verbunden. Das Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall ist unter einer HRT nicht erhöht.
- Dieses relative Risiko ist unabhängig vom Alter oder von der Anwendungsdauer. Da das Ausgangsrisiko jedoch stark vom Alter abhängt, erhöht sich das Gesamtrisiko bei Frauen unter einer HRT mit zunehmendem Alter (siehe Abschnitt 4.4).

Siehe Tabelle 4

Weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden im Zusammenhang mit einer systemischen Estrogen/Gestagen-Behandlung berichtet:

- estrogenabhängige gutartige sowie bösartige Neoplasien, z. B. Endometriumkarzinom. Weitere Informationen siehe Abschnitte 4.3 und 4.4.
- Erkrankungen der Gallenblase;
- Haut- und Unterhauterkrankungen: Chloasma, Erythema multiforme, Erythema nodosum, vasculäre Purpura;
- wahrscheinliche Demenz bei Frauen im Alter von über 65 Jahre (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung anzuzeigen über:

Tabelle 2

Systemorganklasse	Nebenwirkungen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Flüssigkeitsretention
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustbeschwerden und -schmerzen Postmenopausale Schmierblutungen Zervixausfluss
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reizung und Pruritus an der Applikationsstelle Grippeähnliche Symptome

Tabelle 3: WHI-Studien – zusätzliches Risiko für VTE nach 5-jähriger HRT

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Relatives Risiko (95 % KI)	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 5 Jahren
Orale Estrogen-Monotherapie*			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)

* Studie bei Frauen ohne Uterus.

Tabelle 4: Kombinierte WHI-Studien – zusätzliches Risiko für ischämischen Schlaganfall* nach 5-jähriger HRT

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placebo-Arm über 5 Jahre	Relatives Risiko (95 % KI)	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen über 5 Jahre
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

* Es wurde nicht zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall unterschieden.

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Estrogene – natürliche und halbsynthetische Estrogene, rein

ATC-Code: G03CA04

Wirkmechanismus

Ovestin 0,5 mg Ovula enthalten das natürliche weibliche Hormon Estriol. Im Gegensatz zu anderen Estrogenen ist Estriol kurz wirksam. Es dient als Ersatz für den Verlust der körpereigenen Estrogen Produktion.

Im Falle einer vaginalen Atrophie induziert Estriol bei vaginaler Applikation die Normalisierung des urogenitalen Epithels. Es trägt zur Wiederherstellung der normalen Mikroflora und des physiologischen pH-Wertes in der Vagina bei.

Behandlung der vaginalen Symptome bei Estrogenmangel: Vaginal angewendetes Estrogen mildert die Symptome der durch Estrogenmangel bedingten vaginalen Atrophie bei postmenopausalen Frauen.

Angaben zu klinischen Studien

- Eine Linderung der vaginalen Beschwerden wurde in den ersten Wochen der Behandlung erreicht.
- Vaginale Blutungen nach der Behandlung mit Ovestin wurden nur selten berichtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die intravaginale Anwendung von Estriol gewährleistet die optimale Verfügbarkeit am Wirkort. Estriol wird auch systemisch absorbiert, was sich an einem steilen Anstieg der Plasmaspiegel von unkonjugiertem Estriol zeigt.

Verteilung

Die Spitzenwerte im Plasma werden 1–2 Stunden nach der Anwendung erreicht. Nach vaginaler Applikation von 0,5 mg Estriol beträgt C_{max} etwa 100 pg/ml, C_{min} etwa 25 pg/ml und $C_{average}$ etwa 70 pg/ml. Nach dreiwöchiger täglicher vaginaler Applikation von 0,5 mg Estriol ist $C_{average}$ auf 40 pg/ml gesunken.

In einer klinischen Studie betragen die mittleren Plasmawerte nach einer Anwendung von Estriolcreme über 12 Wochen 8,5 pg/ml (Interquartilsabstand [IQR], 3,3–24,3), gemessen 12 Stunden nach der Applikation.

Nach einer Anwendung von durchschnittlich 21 Monaten (IQR, 9,2–38,4) und einer

Applikation von dreimal pro Woche betrug die mittleren Serumestriolwerte in der chronischen Gruppe 5,5 pg/ml (IQR, 1,9–10,2).

Biotransformation

Fast das gesamte Estriol (90 %) im Plasma ist an Albumin gebunden und, im Gegensatz zu anderen Estrogenen, ist Estriol kaum an Geschlechtshormon-bindendes Globulin gebunden. Die Metabolisierung von Estriol besteht hauptsächlich aus Konjugierung und Dekonjugierung während des enterohepatischen Kreislaufs.

Elimination

Estriol ist ein metabolisches Endprodukt und wird hauptsächlich über den Urin in Form von Konjugaten ausgeschieden. Nur ein geringer Anteil ($\pm 2\%$) wird über die Gallenflüssigkeit eliminiert, hauptsächlich als unkonjugiertes Estriol.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

Präklinische Daten zur vaginalen Anwendung von Estriol liegen nicht vor.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hartfett mit Zusatzstoffen (Macrogolcetylstearylether und Glycericinooleat)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

7 Vaginalzäpfchen
15 Vaginalzäpfchen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER

328.00.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
15. Oktober 1981

Datum der Verlängerung der Zulassung:
20. März 2006

10. STAND DER INFORMATION

11/2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt