

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ovestin – Ovula

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jedes Ovulum enthält 0,5 mg Estriol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Vaginalzäpfchen, Weiße, torpedoförmige Ovula.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der vaginalen Symptome bei Estrogenmangel:

- Behandlung der Symptome, der durch Estrogenmangel bedingten vaginalen Atrophie, bei postmenopausalen Frauen
- Präoperative Behandlung postmenopausaler Frauen vor vaginalen Operationen.
- Postoperative Behandlung postmenopausaler Frauen vor vaginalen Operationen
- Diagnostisches Hilfsmittel bei unklarem atrophischen Zervixabstrich.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Ovestin ist ein Estrogen-Monoprodukt das Frauen mit oder ohne Uterus verabreicht werden kann.

Dosierung

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine Indikation für die Anwendung von Ovestin Ovula bei Kindern und Jugendlichen.

Erwachsene

- Hormonersatztherapie (HRT) zur lokalen Behandlung von vaginalen Estrogenmangelsymptomen:
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.

Wird eine Dosis vergessen, sollte sie so schnell wie möglich nachträglich angewendet werden, es sei denn, dies wird erst am Tag der nächsten Dosis bemerkt. In diesem Fall soll das Ovulum ausgelassen und das übliche Dosierungsschema fortgesetzt werden. Es dürfen niemals zwei Ovula am selben Tag verabreicht werden.

Art der Anwendung

Zur vaginalen Anwendung.

Ovestin – Ovula werden intravaginal vor der Nachtruhe angewendet.

Zur Einleitung und Fortsetzung der Behandlung postmenopausaler Beschwerden soll die niedrigste wirksame Dosis so kurz wie möglich angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Ovestin 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).

Frauen, die keine HRT nehmen oder Frauen, die von einem kontinuierlich kombinierten HRT Produkt umsteigen, können jederzeit mit der Ovestin Behandlung beginnen. Frauen, die von einem zyklischen HRT Produkt umsteigen, sollen mit der Ovestin Behandlung eine Woche nach Beendigung des Zyklus beginnen.

4.3 Gegenanzeigen

- Bestehender oder früherer Brustkrebs oder der Verdacht auf Brustkrebs
- Bekannte oder vermutete estrogenabhängige maligne Tumore (z. B. Endometriumkarzinom)
- Vaginale Blutungen unbekannter Herkunft
- Unbehandelte Endometriumhyperplasie
- Frühere oder akute venöse Thromboembolien (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)
- Bekannte thrombophile Erkrankungen (z. B. Protein C-, Protein S- oder Antithrombin-Mangel, siehe Abschnitt 4.4)
- Aktive oder rezente arterielle thromboembolische Erkrankungen (z. B. Angina pectoris, Myokardinfarkt)
- Akute Lebererkrankungen oder Lebererkrankungen in der Anamnese, falls die Leberfunktionswerte nicht im Normalbereich liegen
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Porphyrie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei der Behandlung postmenopausaler Beschwerden sollte eine HRT nur für Beschwerden eingesetzt werden, welche die Lebensqualität beeinträchtigen. In jedem Fall sollte zumindest einmal pro Jahr eine genaue Risiko/Nutzenabwägung erfolgen und mit der HRT nur fortgesetzt werden, solange der Nutzen das Risiko überwiegt.

Es gibt nur limitierte Daten über die Risiken einer Hormonersatztherapie bei der Behandlung frühzeitiger Menopause. Wegen dem niedrigeren absoluten Risiko bei jüngeren Frauen dürfte das Nutzen-Risiko Verhältnis jedoch bei dieser Population günstiger sein als bei älteren Patientinnen.

Ärztliche Untersuchung/Kontrolluntersuchungen

Vor Beginn oder Wiederaufnahme einer HRT ist eine komplette persönliche und Familienanamnese zu erheben. Die körperliche Untersuchung (einschließlich Unterleib und Brust) sollte sich an dieser Anamnese sowie den Kontraindikationen und Warnhinweisen orientieren. Während der Behandlung werden regelmäßige Kontrolluntersuchungen empfohlen, deren Häufigkeit und Art individuell auf die Patientin abgestimmt werden sollen. Die Patientinnen sollten darüber informiert werden, welche Veränderungen ihrer Brüste sie ihrem Arzt mitteilen müssen (siehe den unten angeführten Abschnitt „Brustkrebs“). Untersuchungen einschließlich bildgebender Verfahren wie z.B. Mammographien sind entsprechend der derzeit üblichen Screeningmethoden und den klinischen Notwendigkeiten der einzelnen Patientin durchzuführen.

Klinische Zustände, die eine Überwachung erfordern

- Wenn einer der folgenden klinischen Zustände vorliegt, früher aufgetreten ist und/oder sich im Verlauf einer Schwangerschaft oder früheren Hormonbehandlung verschlechtert hat, sollte die Patientin genau überwacht werden. Es sollte berücksichtigt werden, dass folgende Zustände während der Behandlung mit Ovestin wieder auftreten oder sich verschlechtern können:
 - Leiomyom (Uterusmyome) oder Endometriose
 - Thromboembolische Prozesse oder Risikofaktoren für thromboembolische Erkrankungen (siehe unten)
 - Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumore, z. B. Brustkrebsfälle in der Verwandtschaft ersten Grades
 - Hypertonie
 - Lebererkrankungen (z. B. Leberadenom)
 - Diabetes mellitus mit oder ohne Gefäßbeteiligung
 - Cholelithiasis
 - Migräne oder (starke) Kopfschmerzen
 - Systemischer Lupus erythematoses
 - Endometriumhyperplasie in der Anamnese (siehe unten)
 - Epilepsie
 - Asthma
 - Otosklerose

Gründe zum sofortigen Abbruch der Behandlung:

Die Behandlung sollte bei Vorliegen einer Gegenanzeige und in den folgenden Situationen abgebrochen werden:

- Gelbsucht oder Verschlechterung der Leberfunktion

- Signifikanter Anstieg des Blutdrucks
- Erstmaliges Auftreten von migräneartigem Kopfschmerz
- Schwangerschaft

Endometriumhyperplasie und -karzinom

- Bei Frauen mit intaktem Uterus ist das Risiko einer Endometriumhyperplasie bzw. eines Endometriumkarzinoms erhöht, wenn systemische Estrogene über einen längeren Zeitraum allein verabreicht werden.
- Bei Ovestin 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 unopponierte Estrogen-Stimulation kann zu einer prämaligen oder malignen Transformation residuärer 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 0,5mg) nicht überschritten und nicht länger als einige Wochen (maximal 4 Wochen) lang angewendet werden.

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 Brustkrebserkrankungen fördert.

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

Klinische Studien zeigten, dass die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer erhöhten Brustdicke 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 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.

Ovarialkarzinomrisiko

Das Ovarialkarzinom ist viel seltener als Brustkrebs.

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 wird mit einem 1,3-3-fachen Risiko, eine venöse Thromboembolie (VTE), d. h. eine tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie, zu entwickeln, in Zusammenhang gebracht. 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 noch erhöhen und ist daher in dieser Patientengruppe kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
- Zu den allgemein anerkannten Risikofaktoren für VTE zählen u.a. die Anwendung von Estrogenen, zunehmendes Alter, größere chirurgische Eingriffe, längere Immobilisation, Übergewicht (BMI >30 kg/m²), Schwangerschaft/Wochenbett, systemischer Lupus erythematodes (SLE) und Karzinome. Es gibt keine eindeutige Meinung zur Rolle von Krampfadern bei VTE.
- Wie bei allen postoperativen Patienten sollten prophylaktische Maßnahmen zur Vermeidung einer VTE nach Operationen getroffen werden. Falls es nach elektiven Operationen zu einer längeren Immobilisierung kommt, wird eine zeitweilige Unterbrechung der HRT vier bis sechs Wochen vor der Operation empfohlen. Die Behandlung sollte erst dann wieder aufgenommen werden, wenn die Patientin wieder vollständig mobilisiert ist.
- Werden Ovestin - Ovula in der Indikation „prä- und postoperative Behandlung postmenopausaler Frauen vor vaginalen Operationen“ eingesetzt, ist eine Thromboseprophylaxe in Erwägung zu ziehen.
- Frauen, die keine VTE in der eigenen Anamnese haben, aber in deren Verwandtschaft ersten Grades Thrombose in jungen Jahren auftrat, kann ein Thrombophilie-Screening angeboten werden. Die Patientin muss jedoch über die Grenzen eines Screenings genau aufgeklärt werden (nur ein Teil der thrombophilen Erkrankungen wird während eines Screenings erkannt). Wenn eine thrombophile Prädisposition festgestellt wird, und außerdem Thrombosen bei Verwandten bekannt sind, oder wenn der Defekt schwerwiegend ist (d.h. Antithrombin- Protein S- oder Protein C-Defizienz, oder eine Kombination der Defekte), ist eine Hormonersatztherapie kontraindiziert.
- Bei Frauen, die bereits unter dauerhafter Antikoagulanzenbehandlung stehen, muss das Nutzen/Risiko-Verhältnis einer HRT sorgfältig abgewogen werden.
- Wenn nach Beginn der Behandlung mit Ovestin eine VTE auftritt, muss das Arzneimittel abgesetzt werden. Patientinnen sollen sofort ihren Arzt kontaktieren, wenn sie thromboembolische Symptome an sich bemerken (z. B. schmerzhaftes Anschwellen eines Beines, plötzlich auftretende Schmerzen im Brustkorb, Dyspnoe).

Koronare Herzerkrankung

Estrogen-Monotherapie

In randomisierten kontrollierten Studien wurde kein erhöhtes Risiko einer koronaren Herzerkrankung bei hysterektomierten Frauen unter einer systemische Estrogen Monotherapie beobachtet.

Ischämischer Schlaganfall

Die **systemische** Estrogen-Monotherapie ist mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten Schlaganfallrisiko verbunden. Das relative Risiko ist unabhängig vom Alter oder Zeitabstand nach der Menopause. Da jedoch das Grundrisiko, einen Schlaganfall zu erleiden, stark 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

Während klinischer Studien mit dem Kombinationstherapieschema

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir kam es bei Patientinnen, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel anwendeten, signifikant häufiger zu Erhöhungen der ALT auf über das Fünffache des oberen Normwerts. 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 mit oder ohne Dasabuvir Vorsicht geboten.

Andere pathologische Veränderungen

- Estrogene können zu Flüssigkeitsretention führen. Aus diesem Grund müssen Patientinnen mit Herz- oder Nierenfunktionsstörungen 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), 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).
- HRT verbessert nicht die Gehirnleistung. Es gibt einige Hinweise auf ein möglicherweise erhöhtes Risiko für Demenz bei Frauen, die im Alter von über 65

Jahren mit einer kontinuierlich kombinierten oder reinen Estrogentherapie beginnen.

- Bei Infektionen der Vagina wird eine begleitende spezifische Behandlung empfohlen.

Ovestin ist kein Kontrazeptivum.

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 kommt. Wechselwirkungen mit anderen lokal angewendeten Präparaten zur Behandlung der Vagina sollten allerdings berücksichtigt werden. Die folgenden Wechselwirkungen wurden bei Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva beschrieben und könnten auch für Ovestin relevant sein.

Der Metabolismus von Estrogenen kann durch die gleichzeitige Anwendung von Substanzen beschleunigt werden, die arzneimittelmetabolisierende Enzyme, vor allem Cytochrom P450 Enzyme, induzieren; zu diesen Wirkstoffen gehören Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) und Antiinfektiva (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz). Bei vaginaler Anwendung wird der First-Pass-Effekt in der Leber umgangen, daher könnten vaginal angewendete Estrogene weniger von Enzyminduktoren beeinflusst sein als oral angewendete Hormone.

Ritonavir und Nelfinavir, obwohl als potente Inhibitoren bekannt, entwickeln allerdings enzyminduzierende Eigenschaften, wenn sie gemeinsam mit Steroidhormonen verabreicht werden.

Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut enthalten (*Hypericum perforatum*) können die Metabolisierung von Estrogenen initiieren.

Klinisch gesehen kann ein erhöhter Estrogenstoffwechsel die Wirkung herabsetzen und das Blutungsmuster verändern.

Estriol kann möglicherweise die pharmakologischen Effekte von Kortikosteroiden, Succinylcholin, Theophyllin und Troleandomycin steigern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Ovestin ist nur zur Behandlung postmenopausaler Frauen (natürlich oder durch eine Operation verursacht) vorgesehen.

Schwangerschaft

Ovestin sind in der Schwangerschaft nicht indiziert. Wenn es während der Behandlung mit Ovestin zu einer Schwangerschaft kommt, ist die Behandlung sofort abzubrechen. Die meisten zurzeit vorliegenden epidemiologischen Studien, die hinsichtlich einer unbeabsichtigten Estrogenexposition des Fötus relevant sind, zeigen keine teratogenen oder toxischen Wirkungen.

Stillzeit

Ovestin sind in der Stillzeit nicht indiziert. Estriol geht in die Muttermilch über und kann die Milchproduktion verringern.

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

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass Ovestin Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hätte.

4.8 Nebenwirkungen

Aus der Literatur und Überwachung der Arzneimittelsicherheit sind folgende Nebenwirkungen bekannt:

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit und andere gastrointestinale Beschwerden	nicht bekannt**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Beinkrämpfe, „schwere Beine“	nicht bekannt**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Flüssigkeitsretention	nicht bekannt**
Gefäßerkrankungen	Erhöhung des Blutdrucks	nicht bekannt**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Irritationen an der Applikationsstelle und Pruritus, Ödeme mit vorübergehender Gewichtszunahme, Kopfschmerzen, Migräne	nicht bekannt**
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustspannen und Brustschmerzen, Schmierblutungen, zervikale Hypersekretion mit vaginalem Fluor, Uterusblutungen	nicht bekannt**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Grippeähnliche Symptome	nicht bekannt**

** Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Diese Nebenwirkungen sind üblicherweise vorübergehend, können aber auf eine zu hohe Dosierung hinweisen.

Klasseneffekte im Zusammenhang mit systemischer HRT

Die folgenden Risiken wurden mit systemischer HRT in Verbindung gebracht und gelten weniger für Ovestin, bei denen die systemische Estrogen-Exposition gegenüber Estriol, bei

einer 2-maligen Anwendung pro Woche, in der Nähe des normalen postmenopausalen Bereiches bleibt.

Ovarialkarzinomrisiko

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 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.

VTE-Risiko

Eine **systemische** HRT wird mit einem 1,3 – 3-fach erhöhten relativen Risiko eine venöse Thromboembolie, d.h. tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie, zu entwickeln, in Zusammenhang gebracht. Das Auftreten eines solchen Ereignisses ist wahrscheinlicher im ersten Jahr der HRT (siehe Abschnitt 4.4). Die Ergebnisse der WHI-Studie sind im Folgenden tabellarisch zusammengefasst.

WHI Studien - zusätzliches VTE-Risiko nach 5 Jahren

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

* Studie an hysterektomierten Frauen

Risiko für ischämischen Schlaganfall

Die Anwendung einer systemischen HRT ist mit einem bis zu 1,5fach erhöhten relativen Risiko für einen ischämischen Schlaganfall verbunden. Das Risiko eines hämorrhagischen Schlaganfalls wird durch die HRT nicht erhöht.

Dieses relative Risiko ist unabhängig von Alter oder Dauer der Behandlung. Da jedoch das Ausgangsrisiko stark altersabhängig ist, steigt das Gesamtrisiko bei Frauen unter HRT mit zunehmendem Alter (siehe Abschnitt 4.4).

Kombinierte WHI Studien – zusätzliches Risiko eines ischämischen Schlaganfalles* nach 5 Jahren HRT

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1000 Frauen im Placebo-Arm über 5 Jahre	Relatives Risiko (95%KI)	Zusätzliche Fälle pro 1000 HRT-Anwenderinnen über 5 Jahre
50-59	8	1,3 (1,1– 1,6)	3 (1-5)

* Zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall wurde nicht unterschieden.

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

- Erkrankungen der Gallenblase
- estrogenabhängige gutartige sowie bösartige Neoplasien, z. B. Endometriumkarzinom. Weitere Informationen siehe Abschnitte 4.3 und 4.4.
- Hauterkrankungen und subdermale Erkrankungen: Chloasma, Erythema multiforme, Erythema nodosum, Purpura
- Möglicherweise Demenz über dem Alter von 65 Jahren (siehe Abschnitt 4.4)

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen,

Traisengasse 5, 1200 Wien,

ÖSTERREICH

Fax: +43 (0) 50 555 36207

<http://www.basg.gv.at/>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung mit Ovestin nach vaginaler Verabreichung ist unwahrscheinlich. Werden jedoch große Mengen angewendet, kann es zu Übelkeit, Erbrechen, Bauchkrämpfen, Blähungen und bei Frauen zu Entzugsblutungen kommen. Es ist kein spezifisches Antidot bekannt. Falls notwendig, kann eine symptomatische Behandlung erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, Estrogene, natürliche und halbsynthetische Estrogene, rein
ATC-Code: G03CA04

Wirkmechanismus

Ovestin enthalten das natürliche weibliche Hormon Estrinol. Im Gegensatz zu anderen Estrogenen ist Estrinol kurz wirksam. Es dient als Ersatz für den Verlust der körpereigenen Estrogen Produktion.

Im Falle einer vaginalen Atrophie induziert Estrinol 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 mindert die Symptome der durch Estrogenmangel bedingten vaginalen Atrophie bei postmenopausalen Frauen.

Information zu klinischen Studien

- Eine Linderung der vaginalen Beschwerden wurde in den ersten Wochen der Behandlung erzielt.
- Vaginale Blutungen nach der Behandlung mit Ovestin sind sehr selten aufgetreten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die intravaginale Anwendung von Estriol gewährleistet eine optimale lokale Verfügbarkeit. Estriol wird in den gesamten Kreislauf absorbiert. Dies zeigt der rasche Anstieg der Estriolspiegel im Plasma.

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 betrugen 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.

Biotransformation

Beinahe das gesamte Estriol (90%) wird im Plasma an Albumin gebunden, und im Gegensatz zu anderen Estrogenen kommt es zu fast keiner Bindung von Estriol an das sexualhormonbindende Globulin. Der Stoffwechsel von Estriol besteht hauptsächlich aus Konjugation und Dekonjugation während der enterohepatischen Zirkulation.

Elimination

Estriol ist ein metabolisches Endprodukt und wird in konjugierter Form hauptsächlich über den Harn ausgeschieden. Nur ein geringer Teil ($\pm 2\%$) wird, hauptsächlich als unkonjugiertes Estriol, über die Faeces ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sonstiger Bestandteil: Hartfett mit Zusatzstoffen (Macrogol Cetostearyl Ether und Glyceryl Ricinoleate).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ovestin – Ovula sind in Polyvinylchloridblisterpackungen verpackt (PVC-PE). Jede Blisterpackung enthält 5 Ovula, jede Packung 15 Stück. Die Blisterpackungen sind in Überkartons gepackt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

Z.Nr.: 1-18286

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 05. August 1987
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15. März 2013

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig