

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ovestin 1 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: 1 Tablette enthält 1 mg Estriol.

Enthält u. a. Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette zum Einnehmen.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei Estrogenmangelsymptomen nach der Menopause.

Ovestin 1 mg Tabletten sind nur zur Anwendung bei hysterektomierten Frauen bestimmt (siehe auch Abschnitt 4.3).

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der AnwendungDosierung

- Behandlung von Estrogenmangelsymptomen (außer atrophischen Erscheinungen am Genitale):
 1. Woche: 3 Tabletten (3 mg Estriol) täglich,
 2. Woche: 2 Tabletten (2 mg Estriol) täglich,
 - ab 3. Woche: 1 Tablette (1 mg Estriol) täglich.
- Behandlung von atrophischen Erscheinungen am Genitale:
 - 1 Tablette (1 mg Estriol) täglich.

Die zusätzliche Gabe eines Gestagens wird nicht empfohlen, da Ovestin 1 mg Tabletten nur bei hysterektomierten Patientinnen ohne frühere oder bestehende Endometriose angewendet werden dürfen (siehe auch Abschnitt 4.3 und 4.4).

Art und Dauer der Anwendung

Die Tabletten sind täglich möglichst zur gleichen Tageszeit unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen.

Nach jeweils 4 Behandlungswochen soll entschieden werden, ob Ovestin 1 mg Tabletten ohne Unterbrechung weiter eingenommen werden sollen oder ob eine einwöchige Pause eingelegt werden soll.

Die Behandlung von Rückbildungserscheinungen am Genitale wird über mehrere Monate fortgesetzt, bis eine Wiederherstellung erreicht ist.

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

Vorgehen bei vergessener Einnahme

Wurde die Einnahme vergessen und der normale Einnahmezeitpunkt um nicht mehr als 12 Stunden überschritten, ist die Einnahme nachzuholen, sobald die Patientin die vergessene Einnahme bemerkt.

Wurde der normale Einnahmezeitpunkt um mehr als 12 Stunden überschritten, sollte die vergessene Einnahme nicht nachgeholt werden. Die Einnahme wird dann am nächsten normalen Einnahmezeitpunkt fortgesetzt.

4.3 Gegenanzeigen

- nicht hysterektomierte Frauen;
- frühere oder bestehende Endometriose;
- 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 Erkrankungen (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 Risikositua-

tion 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.

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 1 mg Tabletten 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.

Endometriumhyperplasie und -krebs

Ovestin 1 mg Tabletten dürfen nicht bei nicht hysterektomierten Patientinnen und nicht bei Patientinnen mit früherer oder bestehender Endometriose angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Brustkrebs

Es gibt Belege für ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen, die eine kombinierte HRT mit Östrogen und Gestagen oder eine HRT nur mit Östrogen erhalten; dieses Risiko ist von der Dauer der HRT abhängig.

Kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie

- In einer randomisierten plazebokontrollierten Studie, der Women's Health Initiative study (WHI-Studie), und in einer Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien ergab sich übereinstim-

mend ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen, die im Rahmen einer HRT Estrogen-Gestagen-Kombinationen angewendet haben. Das erhöhte Risiko zeigte sich nach etwa drei (1–4) Jahren (siehe Abschnitt 4.8).

Estrogen-Monotherapie

- Die WHI-Studie zeigte kein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei hysterektomierten Frauen unter einer Estrogen-Monotherapie. Beobachtungsstudien haben unter einer Estrogen-Monotherapie meist eine geringfügig erhöhtes Risiko für eine Brustkrebsdiagnose gezeigt, das jedoch wesentlich niedriger war als das Risiko bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationen (siehe Abschnitt 4.8).

Die Ergebnisse einer großen Metaanalyse haben gezeigt, dass nach Behandlungsende das erhöhte Risiko im Laufe der Zeit abnimmt und die Zeit bis zur Rückkehr auf das altersentsprechende Grundrisiko von der Dauer der vorherigen Anwendung der HRT abhängig ist. Wenn die HRT mehr als 5 Jahre lang angewendet wurde, kann das Risiko über einen Zeitraum von 10 Jahren oder länger andauern.

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.

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).

Es ist ungewiss, ob eine Langzeitanwendung von Estrogenen niedriger Potenz (wie Ovestin) ein anderes Risiko mit sich bringt als andere Estrogen-Monoarzneimittel.

Venöse Thromboembolie

- Eine 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 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. (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 Antikoagulantien 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

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

Kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie:

- Das relative Risiko einer koronaren Herzkrankheit ist unter einer kombinierten HRT mit Estrogen und Gestagen geringfügig erhöht. Da das Ausgangsrisiko für eine koronare Herzkrankheit in hohem Maß altersabhängig ist, ist die Zahl der zusätzlich auftretenden Fälle, die auf die HRT mit Estrogen und Gestagen zurückgehen, bei prämenopausalen gesunden Frauen sehr gering. Die Zahl steigt jedoch mit zunehmendem Alter.

Estrogen-Monotherapie:

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

Schlaganfall

Die kombinierte Behandlung mit Estrogen und Gestagen und die Estrogen-Monotherapie sind 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).

ALT Erhöhungen

In klinischen Studien mit dem Kombinationsregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir gegen das Hepatitis C-Virus (HCV) trat eine Erhöhung der ALT um mehr als das 5fache der oberen Norm (ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die Ethinylestradiol-haltige Arzneimittel, wie z.B. KHK, anwandten. Zudem wurden bei Behandlung mit Glecaprevir/Pibrentasvir Erhöhungen der ALT bei Anwenderinnen von Ethinylestradiol-haltigen Arzneimitteln beobachtet. Bei Frauen, die Arzneimittel mit anderen Estrogenen als Ethinylestradiol anwandten, wie etwa Estradiol, war die Rate erhöhter ALT-Werte ähnlich wie bei jenen, die keinerlei Estrogene erhielten; aufgrund der begrenzten Anzahl an Frauen, die diese anderen Estrogene anwandten, ist dennoch Vorsicht bei der gleichzeitigen Gabe mit dem Kombinationsregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir und auch mit dem Regime Glecaprevir/Pibrentasvir geboten. Siehe Abschnitt 4.5.

Sonstige Erkrankungszustände

- Estrogene können eine Flüssigkeitsretention bewirken; daher müssen Patientinnen mit kardialen oder renalen Funktionsstörungen sorgfältig beobachtet werden.
- Exogene Estrogene können Symptome eines hereditären oder erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.
- Estril ist ein schwacher Gonadotropin-Inhibitor ohne weitere signifikante Wirkungen auf das endokrine System.
- 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 1 mg Tabletten sind kein Kontrazeptivum.
- Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Ovestin 1 mg Tabletten nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Obwohl nur begrenzt Daten vorliegen, können Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln auftreten.

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 führen.

Wirkungen einer estrogenhaltigen HRT auf andere Arzneimittel

Es wurde gezeigt, dass estrogenhaltige Kontrazeptiva bei gleichzeitiger Gabe nachweislich die Plasmakonzentration von Lamotrigin signifikant senken, weil die Glucuronidierung von Lamotrigin induziert wird. Das kann zu einer verminderten Kontrolle von Krampfanfällen führen. Studien zu potenziellen Wechselwirkungen zwischen einer Hormonersatztherapie und Lamotrigin wurden nicht durchgeführt, jedoch wird davon ausgegangen, dass eine ähnliche Wechselwirkung besteht. Diese kann bei Frauen, die beide Arzneimittel zusammen anwenden, zu einer verminderten Kontrolle von Krampfanfällen führen.

Pharmakodynamische Interaktionen

In klinischen Studien mit dem Kombinationsregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir gegen HCV trat eine Erhöhung der ALT um mehr als das 5fache der oberen Norm (ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die Ethinylestradiolhaltige Arzneimittel, wie z. B. KHK, anwandten. Bei Frauen, die Arzneimittel mit anderen Estrogenen als Ethinylestradiol anwandten, wie etwa Estradiol, war die Rate erhöhter ALT-Werte ähnlich wie bei jenen, die keinerlei Estrogene erhielten; aufgrund der begrenzten Anzahl an Frauen, die diese anderen Estrogene anwandten, ist dennoch Vorsicht bei der gleichzeitigen Gabe mit dem Kombinationsregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir und auch mit dem Regime mit Glecaprevir/Pibrentasvir (siehe Abschnitt 4.4) geboten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Ovestin 1 mg Tabletten sind ausschließlich für Frauen ohne Uterus indiziert.

Schwangerschaft

Ovestin 1 mg Tabletten sind ausschließlich für Frauen ohne Uterus indiziert. Wenn es während der Behandlung mit Ovestin 1 mg Tabletten zur Schwangerschaft kommt, sollte die Behandlung sofort abgebrochen werden.

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

Stillzeit

Ovestin 1 mg Tabletten sind 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 1 mg Tabletten die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen.

4.8 Nebenwirkungen

Aus der Literatur und aus Anwendungsbeobachtungen wurden folgende Nebenwirkungen berichtet:

Siehe Tabelle 1

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

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

- Erkrankungen der Gallenblase;
- Haut- und Unterhauterkrankungen: Chloasma, Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura;
- wahrscheinliche Demenz bei Frauen im Alter von über 65 Jahre (siehe Abschnitt 4.4).

Brustkrebs

- Bei Frauen, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie über mehr als 5 Jahre durchgeführt hatten, war das Risiko für eine Brustkrebsdiagnose bis zu 2fach erhöht.
- Bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie ist das erhöhte Risiko geringer als bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten.
- Die Höhe des Risikos ist abhängig von der Anwendungsdauer (siehe Abschnitt 4.4).
- Es werden Abschätzungen des absoluten Risikos basierend auf den Ergebnissen der größten randomisierten, plazebokontrollierten Studie (WHI-Studie) und der bislang größten Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien sind nachfolgend dargestellt:

Siehe Tabellen 2, 3 und 4 auf Seite 4

Endometriumkarzinom

Postmenopausale Frauen mit intaktem Uterus

Ungefähr 5 von 1.000 Frauen mit intaktem Uterus, die keine HRT anwenden, entwickeln ein Endometriumkarzinom.

Bei Frauen mit intaktem Uterus wird die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie nicht empfohlen, da diese das Risiko eines Endometriumkarzinoms erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

In Abhängigkeit von der Dauer der Estrogen-Monotherapie und der Estrogendosis lag das erhöhte Risiko eines Endometriumkarzinoms in epidemiologischen Studien bei 5 bis 55 zusätzlich diagnostizierten Fällen pro 1.000 Frauen im Alter zwischen 50 und 65 Jahren.

Durch Zugabe eines Gestagens zu der Estrogen-Monotherapie für mindestens 12 Tage pro Zyklus kann dieses erhöhte Risiko vermieden werden. In der Million Women Study war nach 5-jähriger Anwendung einer kombinierten HRT (sequenziell oder kontinuierlich) das Risiko eines Endometriumkarzinoms nicht erhöht (RR 1,0 [95 % KI 0,8–1,2]).

Ovarialkarzinomrisiko

Die Anwendung von Estrogen-Monoarzneimitteln oder kombinierten Estrogen-Gestagen-Arzneimitteln zu 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 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

Das Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie (VTE), z. B. einer Thrombose der tiefen Bein- bzw. Beckenvenen oder einer Lungenembolie, ist bei einer HRT um das 1,3–3-Fache erhöht. Das Auftreten

Tabelle 1

Systemorganklasse	Nebenwirkungen*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Flüssigkeitsretention
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen und andere gastrointestinale Beschwerden
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustbeschwerden und -schmerzen Postmenopausale Schmierblutungen Zervixausfluss
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Beinkrämpfe, „schwere Beine“
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Vorübergehende Gewichtszunahme Grippeähnliche Symptome

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 5

Koronare Herzkrankheit

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

Schlaganfall

- Die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie oder einer kombinierten Estrogen-Gestagen-Therapie ist verbunden mit einem bis zu 1,5fach 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).

Siehe Tabelle 6

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:

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

4.9 Überdosierung

Die akute orale Toxizität von Estriol ist sehr gering. Toxische Symptome sind deshalb nicht zu erwarten, selbst wenn einige Tabletten gleichzeitig eingenommen werden. Symptome, die im Falle einer akuten Überdosierung auftreten können, sind Übelkeit und Erbrechen sowie vaginale Entzugsblutungen. Eine spezifische Behandlung ist im Allgemeinen nicht erforderlich; falls nötig, kann eine symptomatische Behandlung erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Natürliche und halbsynthetische Estrogene, rein
ATC-Code: G03CA04

Wirkmechanismus

Ovestin enthält das natürliche weibliche Hormon Estriol. Im Gegensatz zu anderen Estrogenen besitzt Estriol eine Kurzzeitwirkung wegen der kurzen Retentionszeit im Zellkern der Endometriumzellen.

Tabelle 2: **Bislang größte Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger Anwendung bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)**

Alter zu Beginn der HRT (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Nichtanwenderinnen einer HRT über 5 Jahre(50–54 Jahre)*	Relatives Risiko	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 5 Jahren
Estrogen-Monotherapie			
50	13,3	1,2	2,7
Estrogen-Gestagen-Kombinationstherapie			
50	13,3	1,6	8,0

* Bezogen auf Baseline-Inzidenzraten in England im Jahr 2015 bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

Hinweis: Da die Ausgangs-Inzidenzen für Brustkrebs in den EU-Ländern unterschiedlich sind, variiert auch entsprechend die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle.

Tabelle 3: **Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 10-jähriger Anwendung bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)**

Alter zu Beginn der HRT (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Nichtanwenderinnen einer HRT über einen Zeitraum von 10 Jahren (50–59 Jahre)*	Relatives Risiko	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 10 Jahren
Estrogen-Monotherapie			
50	26,6	1,3	7,1
Estrogen-Gestagen-Kombinationstherapie			
50	26,6	1,8	20,8

* Bezogen auf die Ausgangs-Inzidenzraten in England im Jahr 2015 bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

Hinweis: Da die Hintergrundinzidenz von Brustkrebs je nach EU-Land variiert, ändert sich auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.

Tabelle 4: **WHI-Studien in den USA – zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger HRT**

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz bei 1.000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Relatives Risiko (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 & Gestagen (CEE + MPA)#			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)

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.

* WHI-Studie bei Frauen ohne Uterus, die kein erhöhtes Brustkrebsrisiko zeigte.

Tabelle 5: **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)
Kombinierte orale Estrogen-Gestagen-Therapie			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

* Studie bei Frauen ohne Uterus.

Tabelle 6: **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.

Der Wirkstoff, synthetisches Estriol, ist chemisch und biologisch mit dem körpereigenen humanen Estriol identisch, substituiert den Verlust der Estrogenproduktion bei menopausalen Frauen und mindert die damit verbundenen Beschwerden.

Angaben zu klinischen Studien

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe wird Estriol schnell und praktisch vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert.

Verteilung

Maximale Plasmaspiegel von unkonjugiertem Estriol werden innerhalb einer Stunde nach Verabreichung erreicht. Nach oraler Verabreichung von 8 mg Estriol wurden die folgenden Plasmaspiegel von totalem (unkonjugiertem und konjugiertem) Estriol beobachtet: C_{max} circa 200 ng/ml, C_{min} circa 20 ng/ml und $C_{average}$ circa 40 ng/ml.

Biotransformation

Ein hoher Prozentsatz von Estriol (90 %) ist im Plasma an Albumin gebunden und im Gegensatz zu anderen Estrogenen kaum an sexualhormonbindendes Globulin. Der Metabolismus von Estriol besteht hauptsächlich aus Konjugation und Dekonjugation im enterohepatischen Kreislauf.

Elimination

Estriol, ein Endprodukt des Stoffwechsels, wird hauptsächlich über den Urin in konjugierter Form ausgeschieden. Nur ein kleiner Teil ($\pm 2\%$) wird über den Stuhl ausgeschieden, hauptsächlich in unkonjugierter Form.

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 beim Menschen.

Bei Versuchstieren zeigten Estriol und andere Estrogene bereits in relativ geringer Dosierung einen embryolethalen Effekt; Missbildungen des Urogenitaltraktes und Feminisierungen männlicher Feten wurden beobachtet.

Präklinische Daten aus konventionellen Studien zur chronischen Toxizität, Genotoxizität und zum karzinogenen 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

Lactose-Monohydrat,
Kartoffelstärke,
Amylopektin,
Magnesiumstearat (Ph. Eur.).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern. Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen mit jeweils 30 Tabletten. Ovestin 1 mg Tabletten sind in Packungen mit 30 Tabletten, 60 Tabletten und 90 Tabletten erhältlich.

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

6084988.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

25. Juli 2005

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt