ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ovestin 1 mg – Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 1 mg Estriol.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 86,5 mg Lactose-Monohydrat pro Tablette

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.
Weiße, runde, flache Tabletten mit Bruchkerbe und abgeschrägter Kante. Alle Tabletten sind auf einer Seite mit einem Code (DG/7) versehen.
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

Hormonersatztherapie (HRT) bei postmenopausalen Frauen mit Estrogenmangelsymptomen.

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 Tabletten bei Kindern und Jugendlichen.

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

- Für die Behandlung von Beschwerden aufgrund von Estrogenmangel (außer atrophische Erscheinungen am Genitale):
  In der ersten Woche: 3 Tabletten (3 mg Estriol) täglich

In der zweiten Woche: 2 Tabletten (2 mg Estriol) täglich
Ab der dritten Woche: 1 Tablette (1 mg Estriol) täglich

- Behandlung von atrophischen Erscheinungen am Genitale:
  1 Tablette (1 mg Estriol) täglich

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.

Wird eine Dosis vergessen, sollte sie so schnell wie möglich nachträglich angewendet werden, es sei denn, dies wird erst nach mehr als 12 Stunden bemerkt. In diesem Fall soll die Dosis ausgelassen und das übliche Dosierungsschema fortgesetzt werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.
Die Tabletten sollen mit etwas Wasser oder einer anderen Flüssigkeit vorzugsweise täglich zur gleichen Zeit eingenommen werden. Es ist wichtig, die tägliche Gesamtdosis auf einmal zu nehmen (siehe 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.

Bei Frauen mit intaktem Uterus oder früherer Diagnose einer Endometriose muss die Behandlung mit Ovestin Tabletten mit einem Gestagen kombiniert werden, das als Zusatz zur Estrogentherapie zugelassen ist. Ovestin Tabletten sollen kontinuierlich eingenommen werden, das Gestagen wird zusätzlich in den 12-14 letzten Tagen jeden Kalendermonats genommen. Bei Beendigung der Behandlung mit Gestagen kann es zu Entzugsblutungen kommen.

Außer in Fällen einer Endometriose wird die zusätzliche Gabe von Gestagen bei hysterektomierten Frauen nicht empfohlen.

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 erythematodes
    - 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 Estrogene über einen längeren Zeitraum allein verabreicht werden. Das Risiko eines Endometriumkarzinoms ist bei Anwenderinnen einer längerfristigen Estrogenmonotherapie, in Abhängigkeit von der Therapiedauer und der Dosierung, 2-12fach höher, verglichen mit Nicht-Anwenderinnen (siehe Abschnitt 4.8). Nach Beendigung der Therapie kann das Risiko über mindestens 10 Jahre erhöht bleiben.
- Die zusätzliche zyklische Gabe eines Gestagens über mindestens 12 Tage pro 28 tägigen Zyklus oder eine kontinuierlich kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie bei nicht hysterektomierten Frauen verhindert dieses, mit der Estrogen-Monotherapie zusammenhängende Risiko.
- In den ersten Behandlungsmonaten können Durchbruch- oder Schmierblutungen auftreten. Kommt es im Laufe der Behandlung zu Durchbruch- oder Schmierblutungen oder bleiben diese nach Abbruch der Behandlung bestehen, sollte der Ursache nachgegangen werden. Dies kann auch eine Endometriumbiopsie beinhalten, um maligne Erkrankungen des Endometriums auszuschließen. Ungehinderte Estrogenstimulation kann zu prämalignen oder malignen Transformationen residualer Endometrioseherde führen. Daher sollte in Fällen, in denen aufgrund einer Endometriose eine Hysterektomie vorgenommen wurde und eine residuale Endometriose vorliegt, eine zusätzliche Gestagengabe zur Estrogenersatztherapie erwogen werden.

Brustkrebs

Die allgemeinen Erkenntnisse deuten auf ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen mit kombinierter Estrogen/Progestagen-Therapie oder mit Estrogen-Monotherapie hin, das von der Anwendungsdauer der HRT abhängt.

Kombinationstherapie:

- Eine randomisierte, plazebokontrollierte Studie, die Women's Health Initiative (WHI), und einer Metaanalyse von prospektiven epidemiologische Studien haben übereinstimmend ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen gefunden, die eine Estrogen/Gestagenkombination als Hormonersatz-therapie einnahmen. Das erhöhte Risiko zeigte sich nach etwa 3 (1-4) Jahren (siehe Abschnitt 4.8).

Estrogen-Monotherapie:

- In der WHI-Studie wurde kein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei hysterektomierten Frauen unter Estrogen-Monotherapie beobachtet. Beobachtungsstudien haben meistens über ein geringfügig erhöhtes Risiko für eine Brustkrebsdiagnose berichtet, welches jedoch wesentlich geringer war als das bei Anwenderinnen einer Estrogen-Progestagen Kombinationsbehandlung (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 Estrogen und Gestagen, 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 kombinierter HRT vergleichbar oder geringfügig geringer ist (siehe Abschnitt 4.8).

Venöse Thromboembolie

- HRT wird mit einem 1,3-3fachen 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 (Body Mass Index >30 kg/m^2), 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.
- Wird Ovestin 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 Antikoagulanzienbehandlung 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
Randomisierte, kontrollierte Studien geben keinen Hinweis darauf, dass eine kombinierte Estrogen-Progestagen oder eine alleinige Estrogen HRT Frauen mit oder ohne Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung vor einem Myokardinfarkt schützt.

Estrogen/Progestagen-Kombinationsbehandlung
Das relative Risiko einer koronaren Herzerkrankung ist unter einer kombinierten HRT mit Estrogen und Progestagen leicht erhöht. Da das absolute Risiko für eine koronare Herzkrankheit jedoch stark altersabhängig ist, ist die Zahl der zusätzlich auftretenden Fälle, die auf HRT mit Estrogen und Progestagen zurückgehen, bei gesunden Frauen kurz nach der Menopause sehr gering, steigt allerdings mit zunehmendem Alter (siehe Abschnitt 4.8).

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

Ischämischer Schlaganfall
Kombinierte Estrogen/Progestagen- und Estrogen Monotherapien werden mit einem 1,5fach erhöhten Risiko eines ischämischen Schlaganfalls assoziiert. 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).

Erhöhungen der ALT

Während klinischer Studien an Patienten, deren Hepatitis-C-Virusinfektionen mit dem Kombinationstherapieschema Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin behandelt wurden, kam es bei Patientinnen, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie kombinierte hormonelle Kontrazeptiva anwendeten, signifikant häufiger zu Erhöhungen der ALT auf über das Fünffache des oberen Normwerts. Auch unter mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir behandelten Patienten wurden bei Frauen, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie kombinierte hormonelle Kontrazeptiva anwendeten, Erhöhungen der ALT beobachtet. Bei Frauen, die andere Arten von Estrogenen als Ethinylestradiol verwendeten, wie Estradiol, Estriol und konjugierte Estrogene, und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin 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 den folgenden Kombinationstherapieschemas geboten: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin, Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Vorsicht geboten. (Siehe Abschnitt 4.5)

Andere pathologische Veränderungen

- Estrogene können zu Flüssigkeitsretention führen. Aus diesem Grund müssen Patientinnen mit Herz- oder Nierenfunktionsstörungen sorgfältig beobachtet werden.
- Exogene Estrogene können Symptome eines hereditären oder erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.
- 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.
- 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.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Ovestin ist kein Kontrazeptivum.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung der Wechselwirkungen durchgeführt.

Aus der täglichen Praxis sind keine Wechselwirkungen zwischen Ovestin und anderen Arzneimitteln bekannt. 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).

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.

Wirkungen einer estrogenhaltigen HRT auf andere Arzneimittel

Es wurde gezeigt, dass estrogenhaltige hormonale Kontrazeptiva bei gleichzeitiger Gabe nachweislich die Plasmakonzentration von Lamotrigin signifikant senken, weil die Glukuronidation 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 Wechselwirkungen

Während klinischer Studien mit dem HCV-Kombinationstherapieschema Ombitasvir-/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin kam es bei Patientinnen, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie kombinierte hormonelle Kontrazeptiva anwendeten, signifikant häufiger zu Erhöhungen der ALT auf über das Fünffache des oberen Normwerts (Upper Limit of Normal, ULN).

Zudem wurden bei Behandlung mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Erhöhungen der ALT bei Anwenderinnen von Ethinylestradiol-haltigen Arzneimitteln wie KHK beobachtet.

Bei Frauen, die andere Arten von Estrogenen als Ethinylestradiol verwendeten, wie Estradiol, und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin, 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 den folgenden Kombinationstherapieschemas geboten: Ombitasvir- /Paritaprevir- /Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin, Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Vorsicht geboten. (Siehe Abschnitt 4.4)

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	Vorübergehende Gewichtszunahme, Kopf-schmerzen (migräneartig)	nicht bekannt**
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustspannen und Brustschmerzen, post-menopausales Spotting, zervikale Hypersekretion, 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.

Im Zusammenhang mit einer Estrogen/Gestagenbehandlung wurde von folgenden anderen Nebenwirkungen berichtet.

- Erkrankungen der Gallenblase
- Hauterkrankungen und subdermale Erkrankungen: Chloasma, Erythema multiforme, Erythema nodosum, Purpura
- Möglicherweise Demenz über dem Alter von 65 Jahren (siehe Abschnitt 4.4)

Brustkrebsrisiko

- Ein bis zu 2-fach erhöhtes Risiko für eine Brustkrebsdiagnose wurde bei Frauen beobachtet, die länger als 5 Jahre mit einer kombinierten Estrogen/Progestagen-Therapie behandelt wurden.
- Das erhöhte Risiko unter einer Estrogen Monotherapie ist wesentlich geringer als bei Anwenderinnen von Estrogen/Progestagen Kombinationspräparaten.
- Das Ausmaß des Risikos hängt von der Dauer der Behandlung ab (siehe Abschnitt 4.4).
- Es werden Abschätzungen des absoluten Risikos basierend auf Ergebnissen der größten randomisierten, placebokontrollierten Studie (WHI-Studie) und der bislang größten Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien dargestellt.
- Die Ergebnisse der größten randomisierten placebokontrollierten (WHI) und epidemiologischen Studien (MWS) sind im Folgenden tabellarisch zusammengefasst.

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 1000 Nichtanwenderinnen einer HRT über über 5 Jahre (50–54 Jahre)*	Relatives Risiko	Zusätzliche Fälle pro 1000 HRT-Anwenderinnen nach 5 Jahren
Reine Estrogen HRT			
50	13,3	1,2	2,7
Estrogen-Progestagen-Kombination			
50	13,3	1,6	8,0

* bezogen auf Baseline-Inzidenzraten in England im Jahr 2015 bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m^2)

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
HRT nur mit Östrogen			
50	26,6	1,3	7,1
Kombinierte Therapie mit Östrogen und Gestagen			
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.

US WHI Studien - zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5 Jahren HRT

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 über einen Zeitraum von 5 Jahren (95%KI)
CEE Estrogen-Monotherapie			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
CEE+MPA Estrogen & Progestagen‡			
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

‡ War die Analyse auf Frauen beschränkt, die vor der Studie keine HRT angewendet haben, zeigte sich kein erhöhtes Risiko während der ersten 5 Jahre der Behandlung: nach 5 Jahren war das Risiko höher als bei Nichtanwenderinnen.
* WHI-Studie an hysterektomierten Frauen, die kein erhöhtes Brustkrebsrisiko zeigten.

Endometriumkarzinom-Risiko
Postmenopausale Frauen mit intaktem Uterus
Das Risiko für ein Endometriumkarzinom liegt bei etwa 5 von 1000 Frauen mit intaktem Uterus, die keine HRT anwenden. Bei Frauen mit intaktem Uterus ist eine Estrogenmonotherapie nicht indiziert, da sich das Risiko eines Endometriumkarzinoms erhöht (siehe Abschnitt 4.4). Abhängig von der Dauer der Anwendung einer Estrogenmonotherapie und der Estrogendosis variierte das Risiko für ein Endometriumkarzinom in epidemiologischen Studien zwischen 5 und 55 zusätzlich diagnostizierten Fällen je 1000 Frauen im Alter von 50 – 65 Jahren.

Die Zugabe eines Gestagens zur Estrogenmonotherapie über zumindest 12 Tage je Zyklus kann dieses erhöhte Risiko verhindern. In der MWS Studie führte die Anwendung einer kombinierten (sequentiell oder kontinuierlich) HRT zu keinem erhöhten Risiko für ein Endometriumkarzinom (Risikoquotient 1,0 (0,8 – 1,2)).

Ovarialkarzinomrisiko
Die Anwendung von Estrogen-Monoarzneimitteln oder kombinierten Estrogen-Gestagen-Arzneimittelen 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.

VTE-Risiko
HRT wird mit einem 1,3 – 3fach 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)
Orale Estrogen-Progestagen-Kombination			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

* Studie an hysterektomierten Frauen

Risiko für koronare Herzkrankheit
Das Risiko einer koronaren Herzerkrankung ist bei Anwenderinnen einer Estrogen/Progestagen Kombinationsbehandlung im Alter über 60 Jahren geringfügig erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

Risiko für ischämischen Schlaganfall
Die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie und einer Estrogen/Progestagen Kombinationsbehandlung wird mit einem bis zu 1,5fach erhöhten relativen Risiko für ischämischen Schlaganfall assoziiert. 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.

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

Die akute Toxizität von Estriol ist gering. Aus diesem Grund sind keine toxischen Reaktionen zu erwarten, wenn gleichzeitig mehrere Tabletten eingenommen werden. Im Fall einer Überdosierung können Übelkeit, Erbrechen, Bauchkrämpfe, Blähungen und bei Frauen Entzugsblutungen auftreten. 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
Der Wirkstoff, synthetisches Estriol, ist chemisch und biologisch mit dem humanen Estriol identisch. Es ersetzt den Estrogenverlust bei menopausalen Frauen und lindert menopausale Beschwerden. Estriol ist besonders wirksam bei der Behandlung urogenitaler Symptome. Im Fall einer Atrophie des unteren Urogenitaltraktes bewirkt Estriol die Normalisierung des urogenitalen Epithels und begünstigt die Wiederherstellung der normalen Mikroflora und des physiologischen pH Wertes in der Vagina. Als Folge wird die Widerstandskraft der vaginalen Epithelzellen gegen Infektionen und Entzündungen erhöht und Beschwerden wie Dyspareunie, Trockenheit und Juckreiz vermindert.

Information zu klinischen Studien
- Eine Linderung der menopausalen 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
Estriol wird nach oraler Verabreichung rasch und beinahe vollständig vom Gastrointestinaltrakt absorbiert.

Verteilung
Die Spitzenwerte von unkonjugiertem Estriol im Plasma werden innerhalb 1 Stunde nach der Anwendung erreicht. Nach oraler Gabe von 8 mg Estriol beträgt C_{max} etwa 200 ng/ml, C_{min} etwa 20 ng/ml und $C_{average}$ etwa 40 ng/ml.

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 (± 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

Amylopektin
Magnesiumstearat
Kartoffelstärke
Lactose-Monohydrat

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

Ovestin Tabletten sind in Blisterpackungen aus PVC verpackt, verstärkt durch heißsiegelüberzogene Aluminiumfolie auf der mit den Tabletten in Berührung kommenden Seite. Jede Blisterpackung enthält 30 Tabletten und ist in einem Überkarton verpackt.

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.: 10.382

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 13. März 1969
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15. März 2013

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT
Rezept- und apothekenpflichtig