

Zertifikat eines pharmazeutischen Produkts¹

Dieses Zertifikat entspricht der von der Weltgesundheitsorganisation empfohlenen Form (Allgemeine Hinweise und Erläuterungen beigelegt).

Nr. des Zertifikats: 2019/181

Ausführendes (zertifizierendes) Land: Deutschland

Einführendes (anforderndes) Land: **Republik Chile**

1. Name und Darreichungsform des Produkts:
Ovestin 1 mg Creme, Vaginalcreme
- 1.1 Wirkstoff(e)² und Menge(n) pro Dosierungseinheit³:
Estrilol, 1 g Vaginalcreme enthält 1 mg Estrilol

Komplette qualitative Zusammensetzung inklusive Hilfsstoffe siehe Anlage.⁴ 01

- 1.2 Ist dieses Produkt für ein Inverkehrbringen im Ausfuhrland zugelassen?⁵
☒ ja ☐ nein
(bitte Zutreffendes ankreuzen)

- 1.3 Ist dieses Produkt gegenwärtig im Ausfuhrland im Handel?
☒ ja ☐ nein ☐ unbekannt
(bitte Zutreffendes ankreuzen)

Wenn die Antwort von 1.2 „ja“ ist, mit Abschnitt 2A weitermachen und Abschnitt 2B überspringen.

Wenn die Antwort von 1.2 „nein“ ist, Abschnitt 2A überspringen und mit Abschnitt 2B weitermachen.⁶

- 2A.1 Zulassungsnummer des Produktes⁷ und Ausstellungsdatum:
328.00.00, 28.08.1979

- 2A.2 Zulassungsinhaber (Name und Adresse):

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

Certificado de un producto farmaceutico¹

Este certificado está de acuerdo con el formato por la Organización Mundial de la Salud.

No. De este certificado:

País exportador (certificador): Alemania

País importador (solocitante): **República de Chile**

1. Nombre y forma farmacéutica del producto:
Ovestin 1mg, crema
- 1.1 Principio(s) activo(s)² y cantidad(es) por unidad de dosis³:
Estrilol, 1mg por 1g de crema

Para la composición completa inclusive excipientes, ver anexo⁴: 01

- 1.2 ¿Está este producto autorizado para ser puesto en el mercado en el país exportador?⁵
☒ sí ☐ no
(marcar según corresponda)

- 1.3 ¿Está este producto realmente en el mercado del país exportador?
☒ sí ☐ no ☐ se desconoce
(marcar según corresponda)

Si la respuesta a 1.2. es sí, continuar con la sección 2A y omitir la sección 2B.

Si la respuesta a 1.2. es No omitir la sección 2A y continuar con la sección 2B⁶:

- 2A.1 Número de la autorización⁷ del producto y fecha de emisión:
328.00.00, 28.08.1979

- 2A.2 Titular de la autorización del producto (nombre y dirección):
Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanda



2A.3 Status des Zulassungsinhabers:⁸

☐ a ☐ b ☒ c

(bitte zutr. Kategorie eintragen wie in Anm. 8 angg.)

2A.3.1 Für die Kategorien b und c Name und Adresse des Herstellers der Darreichungsform angeben:⁹

Aspen Bad Oldesloe GmbH
Industriestrasse 32-36
D-23843 Bad Oldesloe
Deutschland

2A.4 Ist eine Zusammenfassung der Zulassungsgrundlagen beigefügt?¹⁰

☐ ja ☒ nein

(bitte Zutreffendes ankreuzen)

2A.5 Ist die beigefügte, offiziell anerkannte Produktinformation vollständig und in Übereinstimmung mit der Zulassung?¹¹

☒ ja ☐ nein ☐ nicht beigefügt

(bitte Zutreffendes ankreuzen)

2A.6 Antragsteller des Zertifikats, wenn nicht identisch mit dem Zulassungsinhaber (Name und Adresse):¹²

2B.1 Antragsteller des Zertifikats (Name und Adresse):

2B.2 Status des Antragstellers:

☐ a ☐ b ☐ c

(bitte zutreffende Kategorie eintragen wie in Anmerkung 8 angegeben)

2B.2.1 Für die Kategorien b und c Name und Adresse des Herstellers der Darreichungsform angeben:⁹

2B.3 Warum fehlt die Genehmigung für das Inverkehrbringen?

☐ nicht verlangt ☐ nicht erbeten
☐ in Bearbeitung ☐ abgelehnt

(bitte Zutreffendes ankreuzen)

2B.4 Bemerkungen:¹³

3. Führt die zertifizierende Behörde regelmäßige Inspektionen des Herstellungsbetriebs durch, in dem die Darreichungsform produziert wird?

☐ ja ☐ nein ☒ nicht zutreffend¹⁴

(bitte Zutreffendes ankreuzen)

Wenn „nein“ oder „nicht zutreffend“ mit Frage 4 weitermachen.

2A.3 Condition del titular de la autorización producto:⁸

3.1

(marcar la categoría que corresponda según en la nota 8)

2A.3.1 Para las categorías b y c, el nombre y la dirección del fabricante que produce la forma farmacéutica es:⁹

Aspen Bad Oldesloe GmbH
Industriestrasse 32-36
D-23843 Bad Oldesloe
Alemania

2A.4 ¿Se adjunta "summary basis for approval"?

☐ sí ☐ no

(marcar según corresponda)

2A.5 La información de las condiciones de aprobación del producto que se adjunta, ¿es completa y conforme con la autorización?¹¹

☒ sí ☐ no ☐ no se proporciona

(marcar según corresponda)

2A.6 Solicitante del certificado, si es diferente del titular de la autorización (nombre y dirección):¹²

2B.1 Solicitante del certificado (nombre y dirección):

2B.2 Condition del solicitante:

☐ a ☐ b ☐ c

(selectionner la catégorie applicable, parmi celles qui figurent dans la note N 8)

2B.2.1 Para las categorías (b) y (c), el nombre y dirección del fabricante que produce la forma farmacéutica es:⁹

2B.3 ¿Por qué no se dispone de la autorización de comercialización?

☐ no necesaria ☐ no solicitada
☐ en evaluación ☐ denegada

(marcar según corresponda)

2B.4 Comentarios:¹³

3. La Autoridad certificadora, ¿efectúa inspecciones periódicas de la planta de fabricación en la que se produce la forma farmacéutica?

☐ sí ☐ no ☒ no procede¹⁴

(marcar según corresponda)

Si no procede, continuar con la pregunta 4.

Zeiträume der re
(Jahre):

Wurde die Her
form-Typs ins

3.3 Entsprech
den GMP
sation er
☐ ja ☐
(bitte Z

4. Genü
Antr
Her
Pu
(bi
V

Adresse

Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

3.1 Zeiträume der regelmäßigen Inspektionen
(Jahre):

3.2 Wurde die Herstellung dieses Darreichungs-
form-Typs inspiziert?

☐ ja ☐ nein
(bitte Zutreffendes ankreuzen)

3.3 Entsprechen die Einrichtungen und Abläufe
den GMP, wie von der Weltgesundheitsorgani-
sation empfohlen?¹⁵
☐ ja ☐ nein ☐ nicht zutreffend¹⁴
(bitte Zutreffendes ankreuzen)

4. Genügt der zertifizierenden Behörde die vom
Antragsteller eingereichte Information - die
Herstellung des Produkts betreffend - in allen
Punkten?¹⁶ ☒ ja ☐ nein
(bitte Zutreffendes ankreuzen)
Wenn nein, bitte erklären:

Adresse der zertifizierenden Behörde:

**Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizin-
produkte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Deutschland**

Telefonnummer: +49 (0)228 99-307-0

Faxnummer: +49 (0)228 99-307-5207

Name der befugten Person:

Dr. M. Horn
Dir. und Prof.

Unterschrift:

Stempel und Datum:

24. Sep. 2019



3.1 Periodicidad de las inspecciones rutinarias
(años):

3.2 ¿Se ha inspeccionado la fabricación de este tipo
de forma farmacéutica?

(marcar según corresponda)

☐ sí ☐ no

3.3 ¿Las instalaciones y procesos cumplen con las
Buenas Prácticas de Manufactura como
recomienda la Organización Mundial de la
Salud?¹⁵ ☐ sí ☐ no ☐ non procede¹⁴
(marcar según corresponda)

4. ¿La información presentada por el solicitante
satisface a la Autoridad certificadora en todos los
aspectos de la fabricación del producto?¹⁶

☒ sí ☐ no

(marcar según corresponda)

Si la respuesta es No, explicar:

Dirección de la autoridad certificadora:

**Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizin
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Alemania**

Teléfono: +49 (0)228 99-307-0

Fax: +49 (0)228 99-307-5207

Nombre de la persona autorizada:

Firma:

Sello y fecha:



sungen zum Ausfüllen dieses Formulars und für Informationen zur Anwendung des Systems. Diese Formulare werden in computergerechter Form angeboten. Sie sollten immer in Papierform mit Antworten - vorzugsweise gedruckt, nicht handschriftlich - übermittelt werden.

Zusätzliche Blätter zur Unterbringung von Erläuterungen und Erklärungen sollten, wenn nötig, beigelegt werden.

Erläuterungen

- 1 Dieses Zertifikat in der von der WHO empfohlenen Form weist den Status des pharmazeutischen Produkts und des Antragstellers für dieses Zertifikat im Ausfuhrland nach. Es ist nur für ein Produkt vorgesehen, das sich Herstellungsvoraussetzungen und zugelassene Informationen für verschiedene Darreichungsformen und Dosierungsstärken unterscheiden können.
- 2 Benutzen Sie, wenn möglich, internationale (INNs, International Nonproprietary Names) oder nationale Nicht-Markennamen.
- 3 Die Zusammensetzung (komplette Zusammensetzung) der Darreichungsform sollte auf dem Zertifikat angegeben oder beigelegt werden.
- 4 Details der mengenmäßigen Zusammensetzung werden bevorzugt, aber ihre Bekanntgabe ist abhängig von der Zustimmung des Zulassungsinhabers.
- 5 Wenn zutreffend, fügen Sie alle Einzelheiten einer Einschränkung den Verkauf, Vertrieb oder die Verabreichung des Produkts betreffend, wie in der Produktzulassung spezifiziert, bei.
- 6 Die Abschnitte 2A und 2B schließen sich gegenseitig aus.
- 7 Geben Sie an, wenn zutreffend, ob die Zulassung vorläufig ist, oder ob das Produkt noch nicht zugelassen ist.
- 8 Erläutern Sie, ob die für das Inverkehrbringen des Produktes verantwortliche Person
 - a) die Darreichungsform herstellt;
 - b) eine von einer unabhängigen Firma hergestellte Darreichungsform verpackt und/oder etikettiert oder
 - c) mit keinem der o.a. befasst ist.
- 9 Diese Angaben können nur nach Absprache mit dem Zulassungsinhaber oder im Falle eines nicht zugelassenen Produkts mit dem Antragsteller erteilt werden. Ein Nichtausfüllen dieses Abschnittes zeigt, daß die betroffene Partei nicht der Einfügung dieser Informationen zugestimmt hat.

Es soll angemerkt werden, dass Informationen über den Produktionsort Bestandteil der Produktzulassung sind. Wenn der Produktionsort gewechselt wird, muß die Zulassung auf den neuen Stand gebracht werden oder sie verliert ihre Gültigkeit.

OMS und los conceptos que aparecen en el certificado, documentación de OMS. El formato del certificado informatización. Los certificados tienen que ser prop con las anotaciones impresas en lugar que escritas a m

Si necesario, se agregarán hojas adicionales para pro aclaraciones y comentarios.

Notas explicativas

- 1 Este certificado, cuyo formato cumple con recomendaciones de la OMS, describe la situación en exportador de un producto y de quien solicita el certifi. Cada certificado se refiere a una única presentación p la fabricación y la situación regulatoria puede ser dife para diferentes formas y concentraciones.
- 2 Use, cuando posible, la Denominación Común Internacional (DCI) u otra denominación no protegida.
- 3 La composición completa de la forma farmacéutica debe aparecer en el certificado o ser anexada.
- 4 Es preferible proporcionar la fórmula cuali-cuantitativa completa si el titular de la autorización de comercialización (registro) lo permite.
- 5 Cuando corresponda, proporcionar información sobre restricciones de venta, distribución, o uso del producto que se aplican en el país exportador.
- 6 Las secciones 2A y 2B se excluyen recíprocamente.
- 7 Indicar, cuando corresponda, si la autorización de comercialización es provisoria o el producto aun no está aprobado.
- 8 Especificar si la persona responsable de la comercialización:
 - a. fabrica la forma farmacéutica final;
 - b. empaca y/o etiqueta una forma fabricada por otra empresa; ó
 - c. no realiza ninguna de las operaciones arriba mencionadas.
- 9 Esta información puede ser proporcionada solamente cuando el titular de la autorización de comercialización o, en el caso de productos sin autorización, el solicitante del certificado lo permita. La ausencia de esta información indica que la persona correspondiente no ha permitido su inclusión. Cabe subrayar que la información sobre el lugar de fabricación es parte de la autorización de comercialización. Si ese lugar cambia, la autorización debe ser actualizada o dejará de ser válida.

Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

Dieses bezieht sich auf das
von einem nationalen Zulassungsbehörden
technischen Grundlagen
Zulassung basiert.

11 Dieses bezieht sich
migt durch die
wie z.B. eine
schaften" (SPC)

12 Unter diesen
die Erlaubnis
Diese Erlaubnis
vorgelegt

13 Bitte erläutern
warum
(a) da
lu
k

**Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte**

- 10 Dieses bezieht sich auf das Dokument, wie ausgestellt von einigen nationalen Zulassungsbehörden, das die technischen Grundlagen zusammenfasst, auf denen die Zulassung basiert.
- 11 Dieses bezieht sich auf die Produktinformation, genehmigt durch die zuständige nationale Aufsichtsbehörde, wie z.B. eine "Zusammenfassung der Produkteigenschaften" (SPC).
- 12 Unter diesen Umständen wird vom Zulassungsinhaber die Erlaubnis zum Ausstellen des Zertifikats benötigt. Diese Erlaubnis muß der Behörde vom Antragsteller vorgelegt werden.
- 13 Bitte erläutern Sie Begründung des Antragstellers, warum keine Registrierung angefordert wurde:
- (a) das Produkt wurde ausschließlich für die Behandlung von Erkrankungen - insbesondere Tropenkrankheiten - entwickelt, die im Ausfuhrland nicht endemisch sind;
 - (b) das Produkt wurde neu formuliert im Hinblick auf eine Verbesserung der Stabilität unter Tropenbedingungen;
 - (c) das Produkt wurde neu formuliert, um Hilfsstoffe, die im Einfuhrland nicht zum Gebrauch in pharmazeutischen Produkten zugelassen sind, zu entfernen;
 - (d) das Produkt wurde neu formuliert, um für einen Wirkstoff eine andere Dosierungsobergrenze zu erreichen;
- aus irgendwelchen anderen Gründen, bitte erläutern.
- 14 Nicht zutreffend bedeutet, dass die Herstellung in einem anderen als dem das Produktzertifikat ausstellenden Land stattfindet und die Inspektion im Auftrag des Herstellungslandes durchgeführt wird.
- 15 Die Anforderungen an Gute Praktiken bei der Herstellung und Qualitätskontrolle von Arzneimitteln, auf die im Zertifikat Bezug genommen wird, sind im 32. Bericht des Expertenausschusses für Spezifikationen für pharmazeutische Zubereitungen (WHO-Fachschriftenreihe Nr. 823, 1992, Anlage 1¹⁾) enthalten. Speziell für biologische Produkte zutreffende Empfehlungen wurden durch den WHO Expertenausschuss für biologische Standardisierung (WHO-Fachschriftenreihe, Nr. 822, 1992, Anlage 1¹⁾) formuliert.
- 16 Dieser Abschnitt sollte vervollständigt werden, wenn der Zulassungsinhaber oder Antragsteller dem Status (b) oder (c), wie unter Nr. 8 oben beschrieben, entspricht. Dies ist besonders wichtig, wenn ausländische Vertragspartner in die Herstellung des Arzneimittels eingebunden sind. Unter diesen Umständen sollte der Antragsteller die zertifizierende Behörde entsprechend unterrichten, um die Vertragsparteien, die für die einzelnen Herstellungsstufen des Fertigarzneimittels verantwortlich sind und den Umfang und die Art der Kontrollen, die bei jeder dieser Parteien durchgeführt werden, zu ermitteln.
- 10 Esto se refiere al documento, que algunas autoridades acostumbran preparar, que constituye la base técnica sobre la cual se ha emitido la autorización de comercialización.
- 11 Esto se refiere a la información sobre el producto (indicaciones, contraindicaciones, etc.) aprobada por la autoridad competente.
- 12 En este caso, es necesario que el titular de la autorización de comercialización permita que se otorgue el certificado. El solicitante debe obtener este permiso.
- 13 Indicar por cual razón el solicitante no ha pedido autorización de comercialización:
- (a) el producto ha sido desarrollado exclusivamente para tratar enfermedades - sobre todo tropicales - que no son endémicas en el país exportador;
 - (b) el producto ha sido reformulado para mejorar su estabilidad en clima tropical;
 - (c) el producto ha sido reformulado para excluir excipientes que no son aceptados en el país importador;
 - (d) el producto ha sido reformulado para respetar límites máximos diferentes para un ingrediente activo;
 - (e) otra razón, por favor explicar.
- 14 No se aplica significa que la fabricación tiene lugar en un país diferente del que emite el certificado y la inspección es responsabilidad de la autoridad del país de fabricación.
- 15 Los requisitos para buenas prácticas en la fabricación y el control de calidad de medicamentos mencionados en el certificado son los incluidos en trigésimo-segundo informe del Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones de Preparaciones Farmacéuticas (OMS, Serie de Informes Técnicos, No. 823, 1992, Anexo 1). Recomendaciones específicas para productos biológicos han sido preparadas por el Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos (OMS, Serie de Informes Técnicos, No. 822, 1992, Anexo 1).
- 16 Esta parte se completa cuando el titular de la autorización o el solicitante del certificado pertenecen a los casos (b) y (c) de la nota 8 indicada arriba. Es particularmente importante cuando empresas extranjeras intervienen en la fabricación. En estos casos, el solicitante debe proporcionar a la autoridad certificadora toda información que permita identificar los fabricantes responsables por cada etapa de la producción de la forma final, y el grado y tipo de control que el solicitante eventualmente tenga sobre éstos.

P DRUG PRODUCT	Estriol 1mg
3.2.P.1 Description and composition of the Drug Product	

3.2.P.1 Description And Composition of the Drug Product

3.2.P.1.1 Description of the Drug Product

A white to nearly white homogeneous smooth mass of creamy consistency with a weak characteristic odour.

3.2.P.1.2 Composition of the Drug Product

Component	Reference standard	Function(s)	Quantity (per g of cream)
Estriol	Ph.Eur.	Drug substance	1 mg ¹
Octyldodecanol	Ph. Eur.	Dispersing agent	50 mg
Cetyl palmitate*	Ph. Eur.	Emollient	15 mg
Glycerol	Ph. Eur.	Emollient	120 mg
Cetyl alcohol	Ph. Eur.	Emollient/stiffening agent	36.7 mg
Stearyl alcohol	Ph. Eur.	Emollient/stiffening agent	88.4 mg
Polysorbate 60	Ph. Eur.	Emulsifying agent	32.4 mg
Sorbitan stearate	Ph. Eur.	Emulsifying agent	7.6 mg
Lactic acid	Ph. Eur.	Buffering agent	4 mg
Chlorhexidine dihydrochloride	Ph. Eur.	Antimicrobial preservative	0.1 mg ²
Sodium hydroxide	Ph. Eur.	pH Adjusting agent	to pH 4.0
Purified water	Ph. Eur.	Solvent	to 1000 mg

*Synonyms: cetyl esters wax, synthetic cetaceum and synthetic spermaceti

¹calculated as 100% and inclusive an overage of approx.. 1.5%

²calculated as 100% and inclusive an overage of approx.. 5%

3.2.P.1.3 Container closure system

Ovestin cream is filled in collapsible aluminium tubes, closed at the nozzle end with a plastic screw cap and the other end by folding the material.

The applicator consists of a styrene acrylonitrile body and a polyethylene plunger. Each tube is packed, together with an applicator, in a cardboard box.

brauchsinformation:
ormation für Anwend

vestin 1 mg Creme
aginalcreme
Virkstoff: Estriol

Lesen Sie die gesam
Arzneimittels begi

- Heben Sie d
- Wenn Sie v
- Dieses Arz
- Es kann a
- Wenn Si
- auch für

Was in die

1. Wa
2. Wa
3. W
4. V
- 5.
- 6.

1.

C

Estriol 1mg

**Benutzungsinformation:
Information für Anwender**

Ovestin 1 mg Creme

Vaginalcreme

Wirkstoff: Estriol

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Ovestin 1 mg Creme und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Ovestin 1 mg Creme beachten?
3. Wie ist Ovestin 1 mg Creme anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Ovestin 1 mg Creme aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Ovestin 1 mg Creme und wofür wird es angewendet?

Ovestin 1 mg Creme enthält ein weibliches Geschlechtshormon (Estrogen) zur Anwendung in der Scheide, das zur Behandlung lokaler Beschwerden geeignet ist.

Ovestin 1 mg Creme wird angewendet zur:

Therapie (bei Estrogenmangel):

- Entzündliche Veränderungen der Scheidenhaut mit Gewebeschwund (während und nach den Wechseljahren);
- Schmerzen beim Geschlechtsverkehr wegen trockener Scheide;
- Ausfluss bei Estrogenmangel;
- Juckreiz an den Schamlippen;
- Vor- und Nachbehandlung bei vaginalen Operationen;
- Zusatzbehandlung bei vaginalen Entzündungen unterschiedlicher Ursache.

Diagnostik:

- Vorbehandlung und Aufhellung vor Zellabstrich.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Ovestin 1 mg Creme beachten?

Krankengeschichte und regelmäßige Kontrolluntersuchungen

Eine Hormonersatzbehandlung ist mit Risiken verbunden, welche vor der Entscheidung, die Behandlung zu beginnen bzw. fortzusetzen, beachtet werden müssen.

Erfahrungen bei der Behandlung von Frauen mit vorzeitiger Menopause (infolge eines Versagens der Funktion der Eierstöcke oder deren chirurgischer Entfernung) liegen nur begrenzt vor. Wenn bei Ihnen eine vorzeitige Menopause vorliegt, können sich die Risiken der Hormonersatzbehandlung oder der

Behandlung mit Ovestin 1 mg Creme von denen anderer Frauen unterscheiden. Bitte fragen Sie Ihren Arzt.

Bevor Sie eine Hormonersatzbehandlung oder die Behandlung mit Ovestin 1 mg Creme beginnen (oder wieder aufnehmen), wird Ihr Arzt Ihre eigene Krankengeschichte und die Ihrer Familie erfassen. Ihr Arzt wird über die Notwendigkeit einer körperlichen Untersuchung entscheiden. Diese kann, falls erforderlich, die Untersuchung der Brüste und/oder eine Unterleibsuntersuchung einschließen.

Nachdem Sie mit der Hormonersatzbehandlung begonnen haben, sollten Sie Ihren Arzt regelmäßig (mindestens 1-mal pro Jahr) zur Durchführung von Kontrolluntersuchungen aufsuchen. Besprechen Sie bitte anlässlich dieser Untersuchungen mit Ihrem Arzt den Nutzen und die Risiken, die mit einer Fortführung der Behandlung mit Ovestin 1 mg Creme verbunden sind.

Gehen Sie bitte regelmäßig, wie von Ihrem Arzt empfohlen, zur Vorsorgeuntersuchung Ihrer Brüste.

Ovestin 1 mg Creme darf nicht angewendet werden,

wenn nachfolgend genannte Punkte auf Sie zutreffen. Wenn Sie sich nicht sicher sind, ob dies der Fall ist, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, bevor Sie Ovestin 1 mg Creme anwenden.

Sie dürfen Ovestin 1 mg Creme nicht anwenden, wenn

- Sie an **Brustkrebs** erkrankt sind oder früher einmal erkrankt waren bzw. ein entsprechender Verdacht besteht
- Sie an einer Form von **Krebs** leiden, **dessen Wachstum von Östrogenen abhängig** ist, z.B. Krebs der Gebärmutterschleimhaut (Endometrium), bzw. ein entsprechender Verdacht besteht
- **vaginale Blutungen unklarer Ursache** auftreten
- eine unbehandelte übermäßige Verdickung der Gebärmutterschleimhaut (Endometriumhyperplasie) vorliegt
- sich bei Ihnen ein **Blutgerinnsel in einer Vene** (Thrombose) gebildet hat bzw. früher einmal gebildet hatte, z.B. in den Beinen (Thrombose in den tiefen Venen) oder in der Lunge (Lungenembolie)
- Sie unter einer Blutgerinnungsstörung leiden (z. B. Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombin-Mangel)
- Sie eine Krankheit haben bzw. früher einmal hatten, die durch Blutgerinnsel in den Arterien verursacht wird, z.B. Herzinfarkt, **Schlaganfall** oder **anfallsartig auftretende Brustschmerzen mit Brustenge** (Angina pectoris)
- Sie eine **Lebererkrankung** haben oder früher einmal hatten und sich die Leberfunktionswerte noch nicht normalisiert haben
- Sie unter einer seltenen, erblich bedingten Blutkrankheit leiden, der so genannten Porphyrie
- Sie **überempfindlich** (allergisch) gegen den Wirkstoff Estriol oder einen der im Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Wenn eine der oben genannten Krankheiten während der Anwendung von Ovestin 1 mg Creme erstmalig auftritt, beenden Sie bitte sofort die Behandlung und suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie jemals von einem der nachfolgend aufgeführten gesundheitlichen Probleme betroffen waren, da diese während der Behandlung mit Ovestin 1 mg Creme wieder auftreten oder sich verschlimmern können. In diesem Fall sollten Sie Ihren Arzt häufiger zur Durchführung von Kontrolluntersuchungen aufsuchen:

- gutartige Geschwülste in der Gebärmutter (Myome)
- Wachstum von Gebärmutterschleimhaut außerhalb der Gebärmutter (Endometriose) oder früher aufgetretenes übermäßiges Wachstum der Gebärmutterschleimhaut (Endometriumhyperplasie)

erhöhtes Risiko für di
(Thrombosen)“)
erhöhtes Risiko für
Großmutter Brustk
Bluthochdruck
Lebererkrankung
Zuckerkrankhei
Gallensteine
Migräne oder
Erkrankung
(systemisch
Epilepsie
Asthma
Erkrank
Flüssig

Informieren
Ombitasvir
Informati
zusamm

Sie mü

wenn
Situ

erhöhtes Risiko für die Bildung von Blutgerinnseln (siehe „Venöse Blutgerinnsel (Thrombosen)“)

erhöhtes Risiko für östrogenabhängigen Krebs, z. B. wenn Ihre Mutter, Schwester oder Großmutter Brustkrebs hatte

Bluthochdruck

Lebererkrankung, z. B. ein gutartiger Lebertumor

Zuckerkrankheit (Diabetes)

Gallensteine

Migräne oder schwere Kopfschmerzen

Erkrankung des Immunsystems, die viele Organfunktionen des Körpers beeinträchtigt (systemischer Lupus erythematoses [SLE])

- Epilepsie

- Asthma

- Erkrankung, die das Trommelfell und das Gehör beeinträchtigt (Otosklerose)

- Flüssigkeitseinlagerung infolge von Herz- oder Nierenerkrankungen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Hepatitis C haben und das Kombinationstherapieschema Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin einnehmen. Weitere Informationen hierzu finden Sie im Abschnitt **Einnahme/Anwendung von Ovestin 1 mg Creme zusammen mit anderen Arzneimitteln**.

Sie müssen die Behandlung sofort abbrechen und einen Arzt aufsuchen,

wenn während der Anwendung der Hormonersatzbehandlung eine der folgenden Krankheiten bzw. Situationen auftritt:

- Krankheiten, die im Abschnitt „Ovestin 1 mg Creme darf nicht angewendet werden“ erwähnt sind
- Gelbfärbung Ihrer Haut oder des Weißen Ihrer Augen (Gelbsucht). Dies kann auf eine Lebererkrankung hinweisen.
- deutliche Erhöhung Ihres Blutdrucks (Beschwerden können Kopfschmerzen, Müdigkeit und Schwindel sein)
- migräneartige Kopfschmerzen, die erstmalig auftreten
- wenn Sie schwanger werden
- wenn Sie Anzeichen für Blutgerinnsel bemerken, z.B.
 - schmerzhafte Schwellung und Rötung der Beine
 - plötzliche Brustschmerzen
 - Atemnot

Weitere Informationen hierzu finden Sie unter „Venöse Blutgerinnsel (Thrombosen)“.

Hinweis: Ovestin 1 mg Creme ist kein Mittel zur Empfängnisverhütung. Wenn seit Ihrer letzten Monatsblutung weniger als 12 Monate vergangen sind oder wenn Sie jünger als 50 Jahre sind, kann die zusätzliche Anwendung von Methoden zur Schwangerschaftsverhütung erforderlich sein. Fragen Sie hierzu Ihren Arzt um Rat.

Hormonersatzbehandlung und Krebs

Übermäßige Verdickung der Gebärmutterschleimhaut (Endometriumhyperplasie) und Krebs der Gebärmutterschleimhaut (Endometriumkarzinom)

Gelegentlich können während der Behandlung Blutungen auftreten. Sollten Durchbruch- oder Schmierblutungen nach einigen Monaten auftreten oder nach Beendigung der Behandlung anhalten, müssen die Ursachen abgeklärt werden. Zum Ausschluss einer bösartigen Entartung kann eine Gewebsentnahme von Gebärmutterschleimhaut erforderlich sein.

Das Risiko für eine Endometriumhyperplasie und einen Gebärmutterkrebs ist bei einer längerfristigen

systemischen, alleinigen Gabe von Estrogenen erhöht. Für in der Scheide angewendetes Estriol, diesbezüglich keine eindeutigen Belege vor. Um eine Stimulierung der Gebärmutterschleimhaut zu vermeiden, sollte die im Abschnitt 3 angegebene Dosierung (1-mal täglich 0,5 mg) nicht überschritten und maximal 3 Wochen lang angewendet werden.

Zum Vergleich:

Bei durchschnittlich 5 von 1.000 Frauen, die noch eine Gebärmutter haben und die keine Hormonersatzbehandlung anwenden, wird im Alter zwischen 50 und 65 Jahren Krebs der Gebärmutterschleimhaut diagnostiziert. Demgegenüber werden bei Frauen, die noch eine Gebärmutter haben und die eine Hormonersatzbehandlung nur mit einem Östrogenpräparat durchführen, im Alter zwischen 50 und 65 Jahren, abhängig von der Dosis und der Behandlungsdauer, 10 bis 60 Fälle von Krebs der Gebärmutterschleimhaut pro 1.000 Frauen diagnostiziert (d. h. zwischen 5 und 55 zusätzliche Fälle).

Brustkrebs

Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei kombinierter Hormonersatzbehandlung mit Östrogen und Gestagen und möglicherweise auch bei alleiniger Anwendung von Östrogen. Das zusätzliche Risiko hängt von der Dauer der Hormonersatzbehandlung ab und zeigt sich innerhalb weniger Jahre. Nach Beendigung der Behandlung kehrt das Risiko jedoch innerhalb weniger Jahre (meistens 5 Jahre) wieder zurück auf den Stand bei Nichtanwenderinnen.

Bei Frauen, deren Gebärmutter entfernt wurde und die eine Hormonersatzbehandlung mit Östrogen-Monopräparaten 5 Jahre lang anwenden, wurde kein oder nur ein geringfügig erhöhtes Brustkrebsrisiko nachgewiesen.

Zum Vergleich:

Bei Frauen im Alter von 50 bis 79 Jahren, die keine Hormonersatzbehandlung anwenden, werden durchschnittlich 9 bis 17 Brustkrebsfälle pro 1.000 Frauen innerhalb eines Zeitraums von 5 Jahren diagnostiziert. Bei Frauen im Alter von 50 bis 79 Jahren, die eine kombinierte Hormonersatzbehandlung mit Östrogen und Gestagen über 5 Jahre anwenden, beträgt die Anzahl 13 bis 23 Fälle pro 1.000 Frauen (d. h. 4 bis 6 zusätzliche Fälle).

Untersuchen Sie regelmäßig Ihre Brüste. Suchen Sie Ihren Arzt auf, wenn Sie Veränderungen Ihrer Brüste bemerken, z. B.

- Einziehungen (Dellenbildung) in der Haut
- Veränderungen der Brustwarzen
- Knoten, die Sie sehen oder fühlen können

Eierstockkrebs

Eierstockkrebs ist selten. Ein leicht erhöhtes Risiko, Eierstockkrebs zu entwickeln, wurde für Frauen berichtet, die über einen Zeitraum von mindestens 5 bis 10 Jahren eine Hormonersatzbehandlung angewendet haben.

Zum Vergleich:

Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 69 Jahren, die keine Hormonersatzbehandlung anwenden, werden über einen 5-Jahres-Zeitraum durchschnittlich 2 Fälle von Eierstockkrebs pro 1.000 Frauen diagnostiziert. Bei Frauen, die eine Hormonersatzbehandlung 5 Jahre lang anwenden, treten etwa 2 bis 3 Fälle pro 1.000 Anwenderinnen auf (d.h. bis zu 1 zusätzlicher Fall).

Herz-/Kreislauf-Wirkungen einer Hormonersatzbehandlung

venöse Blutgerinnsel (Thrombosen)

Das Risiko, dass sich **Blutgerinnsel in den Venen** (Thrombosen) bilden, ist bei Frauen, die eine Hormonersatzbehandlung anwenden, gegenüber Nichtanwenderinnen um etwa das 1,3- bis 3-Fache erhöht. Ein erhöhtes Risiko besteht insbesondere während des ersten Einnahmejahres.

Blutgerinnsel können ernsthafte Folgen haben. Wenn ein Blutgerinnsel zu den Lungen wandert, kann dies Brustenge, Atemnot oder einen Ohnmachtsanfall verursachen oder sogar zum Tod führen.

Eine höhere Wahrscheinlichkeit, dass sich ein Blutgerinnsel bildet, besteht für Sie mit zunehmendem Alter und wenn eine der nachfolgend genannten Bedingungen auf Sie zutrifft. Sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, wenn auf Sie eine der folgenden Situationen zutrifft:

- wenn Sie wegen einer größeren Operation, Verletzung oder Krankheit längere Zeit nicht laufen können (siehe auch Abschnitt 3 unter „Wenn bei Ihnen eine Operation geplant ist“)
- wenn Sie stark übergewichtig sind ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$)
- wenn Sie unter einer Gerinnungsstörung leiden, die eine medikamentöse Langzeitbehandlung zur Vorbeugung von Blutgerinnseln erfordert
- wenn jemals bei einem nahen Verwandten von Ihnen ein Blutgerinnsel im Bein, in der Lunge oder in einem anderen Organ aufgetreten ist
- wenn Sie unter einem systemischen Lupus erythematoses (SLE) leiden
- wenn Sie Krebs haben.

Bezüglich Anzeichen für Blutgerinnsel, siehe „Sie müssen die Behandlung sofort abbrechen und einen Arzt aufsuchen“.

Zum Vergleich:

Betrachtet man Frauen in ihren 50ern, die keine Hormonersatzbehandlung anwenden, ist über einen 5-Jahres-Zeitraum durchschnittlich bei 4 bis 7 von 1.000 Frauen ein venöses Blutgerinnsel zu erwarten.

Bei Frauen in ihren 50ern, die eine Hormonersatzbehandlung mit Östrogen und Gestagen über 5 Jahre angewendet haben, treten 9 bis 12 Thrombosefälle pro 1.000 Anwenderinnen auf (d.h. 5 zusätzliche Fälle).

Bei Frauen in ihren 50ern, deren Gebärmutter entfernt wurde und die eine Hormonersatzbehandlung nur mit Östrogen über 5 Jahre angewendet haben, treten 5 bis 8 Thrombosefälle pro 1.000 Anwenderinnen auf (d. h. 1 zusätzlicher Fall).

Herzkrankheit (Herzinfarkt)

Es liegen keine Hinweise darauf vor, dass eine Hormonersatzbehandlung einem Herzinfarkt vorbeugt.

Zum Vergleich:

Bei Frauen, die älter als 60 Jahre sind und die eine kombinierte Hormonersatzbehandlung mit Östrogen und Gestagen anwenden, besteht im Vergleich zu Frauen, die keine Hormonersatzbehandlung anwenden, eine leicht erhöhte Wahrscheinlichkeit, eine Herzkrankheit zu entwickeln. Da das Risiko für eine Herzkrankheit stark vom Alter abhängt, ist die Anzahl der zusätzlichen Fälle bei gesunden Frauen nahe den Wechseljahren sehr niedrig, steigt jedoch mit zunehmendem Alter.

Das Risiko, eine Herzkrankheit zu entwickeln, ist bei Frauen, deren Gebärmutter entfernt wurde und die nur Östrogene anwenden, nicht erhöht.

Schlaganfall

Das Schlaganfallrisiko ist bei Anwenderinnen einer Hormonersatzbehandlung etwa 1,5fach höher als bei Nichtanwenderinnen. Die Anzahl der infolge der Anwendung einer Hormonersatzbehandlung zusätzlich auftretenden Schlaganfälle steigt mit zunehmendem Alter.

Zum Vergleich:

Betrachtet man Frauen in ihren 50ern, die keine Hormonersatzbehandlung anwenden, sind über einen 5-Jahres-Zeitraum 8 Schlaganfälle pro 1.000 Frauen zu erwarten. Bei Frauen in ihren 50ern, die eine Hormonersatzbehandlung anwenden, sind es 11 Fälle pro 1.000 Anwenderinnen (d. h. 3 zusätzliche Fälle).

Sonstige Erkrankungen

- Eine Hormonersatzbehandlung beugt keinen Gedächtnisstörungen vor. Es gibt einige Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Gedächtnisstörungen bei Frauen, die zu Beginn der Anwendung einer Hormonersatzbehandlung älter als 65 Jahre waren. Fragen Sie hierzu Ihren Arzt um Rat.
- Estriol ist ein schwacher Gonadotropin-Inhibitor ohne weitere signifikante Wirkungen auf das endokrine System.

Anwendung von Ovestin 1 mg Creme zusammen mit anderen Arzneimitteln

Bestimmte Arzneimittel können die Wirkung von Ovestin 1 mg Creme beeinträchtigen oder Ovestin 1 mg Creme kann die Wirkung von anderen Arzneimitteln beeinträchtigen.. Dies kann zu unregelmäßigen Blutungen führen. Dazu gehören folgende Arzneimittel:

- Arzneimittel gegen **Epilepsie** (wie Phenobarbital, Phenytoin und Carbamazepin)
- Arzneimittel gegen **Tuberkulose** (wie Rifampicin, Rifabutin)
- Arzneimittel zur Behandlung von **HIV-Infektionen** (wie Nevirapin, Efavirenz, Ritonavir und Nelfinavir)
- Pflanzliche Arzneimittel, die **Johanniskraut** (*Hypericum perforatum*) enthalten.

Die Arzneimittelkombination Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin gegen das Hepatitis-C-Virus (HCV) kann bei Frauen, die zur Empfängnisverhütung ein Arzneimittel anwenden, welches Ethinylestradiol enthält, erhöhte Leberwerte in Bluttests (Anstieg des Leberenzym ALT) verursachen.

Ovestin 1 mg Creme enthält Estriol, nicht Ethinylestradiol. Es ist nicht bekannt, ob bei Anwendung von Ovestin 1 mg Creme zusammen mit dieser Arzneimittelkombination gegen HCV ein Anstieg des Leberenzym ALT auftreten kann. Ihr Arzt wird Sie gerne beraten.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel, pflanzliche Präparate oder andere Naturheilmittel handelt.

Labortests

Wenn bei Ihnen eine Blutuntersuchung erforderlich ist, informieren Sie Ihren Arzt oder das Laborpersonal, dass Sie Ovestin 1 mg Creme anwenden, da dieses Arzneimittel die Ergebnisse einiger Laboruntersuchungen beeinträchtigen kann.

Schwangerschaft und Stillzeit

Ovestin 1 mg Creme darf in der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Wenn Sie schwanger werden, brechen Sie die Anwendung von Ovestin 1 mg Creme ab und suchen Sie Ihren Arzt auf.

Ovestin 1 mg Creme ist in der Stillzeit nicht angezeigt.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist nicht zu erwarten, dass Ovestin 1 mg Creme Ihre Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflusst.

Ovestin 1 mg Creme enthält Cetylalkohol und Stearylalkohol

Cetylalkohol und Stearylalkohol können örtlich begrenzte Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis) hervorrufen.

3. Wie ist Ovestin 1 mg Creme anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Falls vom Arzt nicht anders verordnet, ist die übliche Dosis:

Während der ersten 3 Wochen 1-mal täglich 0,5 mg (ausnahmsweise, falls erforderlich, bis höchstens 1,0 mg) Estriol. Danach ist auf eine Erhaltungstherapie von 2-mal wöchentlich 0,5 mg Estriol überzugehen. Eine Anwendung in der Scheide in höherer Dosierung ist nicht angezeigt.

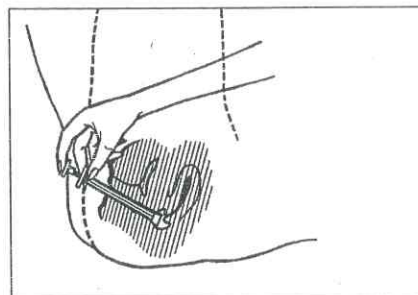
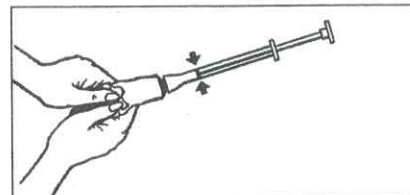
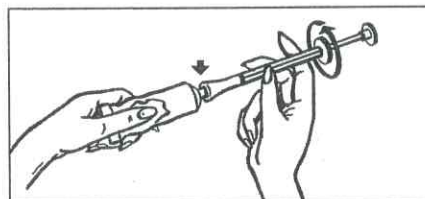
0,5 g Vaginalcreme (= 1 Applikatorfüllung) enthalten 0,5 mg Estriol.

Art der Anwendung

Ovestin 1 mg Creme wird am besten abends vor dem Schlafengehen mit Hilfe des Applikators tief in die Scheide eingeführt oder dünn auf die erkrankte Hautpartie im Genitalbereich aufgetragen.

Hinweise zur Anwendung von Ovestin 1 mg Creme

1. Vor dem ersten Gebrauch die Verschlusskappe abschrauben und umgedreht auf die Tubenöffnung drücken, um den Membranverschluss zu öffnen.
2. Applikator – ohne den Kolben herauszuziehen – auf die Tubenöffnung aufschrauben.
3. Durch vorsichtiges Zusammendrücken der Tube*) den Applikator bis zum Anschlag, roter Ring – siehe Pfeile auf der Abbildung (= 1,5 cm, entsprechend 0,5 g Creme) mit Ovestin 1 mg Creme füllen.
4. Applikator von der Tube abschrauben und Tube mit Verschlusskappe wieder verschließen.
5. Das Ende des Applikators tief in die Scheide einführen.
6. Den Applikator durch Druck auf den Kolben vollständig entleeren.
7. Nach Gebrauch den Applikatorkolben über den Anschlag hinweg komplett aus dem Applikator herausziehen und beides mit warmem Wasser



(nicht auskochen) und Seife (nicht mit Spülmittel) reinigen. Gut spülen.

8. Der Applikator kann wieder vollständig zusammengesetzt werden, indem der Applikatorkolben über den Anschlag hinweg in den Applikator eingeführt wird.

Den Applikator verwerfen, wenn die Tube aufgebraucht ist.

*) Tube nicht falten oder knicken!

Dauer der Anwendung

Ihr Arzt wird versuchen, Ihnen die niedrigste Dosis, die zur Behandlung Ihrer Beschwerden erforderlich ist, für die kürzest notwendige Zeit zu verordnen. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Ovestin 1 mg Creme zu stark oder zu schwach ist.

Wenn Sie eine größere Menge Ovestin 1 mg Creme angewendet haben, als Sie sollten

Anzeichen einer möglichen Überdosierung sind Übelkeit, Erbrechen, Spannungsgefühl in den Brüsten und Blutungen aus der Scheide, die einige Tage später auftreten können. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat, wenn Sie mehr als die empfohlene Menge an Ovestin 1 mg Creme angewendet haben. Beschwerden einer Überdosierung lassen sich durch Verminderung der Dosis oder durch einen Behandlungsabbruch beseitigen.

Wenn Sie die Anwendung von Ovestin 1 mg Creme vergessen haben

- Bei täglicher Anwendung innerhalb der ersten (2 bis) 3 Behandlungswochen:
Wenn Sie die vergessene Anwendung erst am nächsten Tag bemerken, sollten Sie diese nicht mehr nachholen. Fahren Sie in diesem Fall mit dem Dosierungsschema wie gewohnt fort.
- Bei 2-maliger Anwendung pro Woche:
Wenn Sie während der 2-maligen Anwendung pro Woche vergessen haben, Ovestin 1 mg Creme zur einmal gewählten Zeit anzuwenden, holen Sie dies so bald wie möglich nach.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

Wenn bei Ihnen eine Operation geplant ist

Wenn bei Ihnen eine Operation geplant ist, informieren Sie den operierenden Arzt, dass Sie Ovestin 1 mg Creme anwenden. Es kann möglich sein, dass Sie Ovestin 1 mg Creme 4 bis 6 Wochen vor der geplanten Operation absetzen müssen, um das Thromboserisiko zu verringern (siehe Abschnitt 2 unter „Venöse Blutgerinnsel (Thrombosen)“). Fragen Sie Ihren Arzt, wann Sie die Anwendung von Ovestin 1 mg Creme fortsetzen können.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

e folgenden Krankheiten
ergleich zu Nichtanwe

Brustkrebs
übermäßiges V
oder -krebs)
Eierstockkreb
Blutgerinnsel
Herzkrankhe
Schlaganfall
Gedächtnis
65 Jahren

Weitere Infor
vor der Anw

Bei der Be

Sehr hä
Häufig
Geleg
Selte
Sehr

Fol
auf

Die folgenden Krankheiten wurden bei Frauen, die eine Hormonersatzbehandlung anwenden, im Vergleich zu Nichtanwenderinnen häufiger berichtet:

- Brustkrebs
- übermäßiges Wachstum oder Krebs der Gebärmutter Schleimhaut (Endometriumhyperplasie oder -krebs)
- Eierstockkrebs
- Blutgerinnsel in den Venen der Beine oder der Lunge (venöse Thromboembolie)
- Herzkrankheit
- Schlaganfall
- Gedächtnisstörungen (Demenz), wenn die Hormonersatzbehandlung im Alter von über 65 Jahren begonnen wurde.

Weitere Informationen über diese Nebenwirkungen finden Sie im Abschnitt 2 unter „Was sollten Sie vor der Anwendung von Ovestin 1 mg Creme beachten?“.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig: mehr als 1 von 10 Behandelten
Häufig: weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
Gelegentlich: weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1.000 Behandelten
Selten: weniger als 1 von 1.000, aber mehr als 1 von 10.000 Behandelten
Sehr selten: weniger als 1 von 10.000 Behandelten, oder unbekannt

Folgende Nebenwirkungen können während der Anwendung von Ovestin 1 mg Creme auftreten:

Systemorganklasse	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Gefäßerkrankungen	Erhöhung des Blutdrucks		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit und andere Magen-Darm-Beschwerden		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Beinkrämpfe, „schwere Beine“
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Schmerzen und Spannungsgefühle in der Brust (während der ersten Wochen); Schmierblutungen; Reizungen der Scheide mit Hitzegefühl, Juckreiz, Brennen und Rötungen; (vermehrter) Ausfluss	Gebärmutterblutungen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ödeme mit vorübergehender Gewichtszunahme	(migräneartige) Kopfschmerzen	

Aus der Literatur und aus Anwendungsbeobachtungen wurden folgende Nebenwirkungen berichtet:

Systemorganklasse	Nebenwirkungen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Wassereinlagerung im Gewebe (Flüssigkeitsretention)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustbeschwerden und -schmerzen Schmierblutungen nach der letzten Regelblutung (Menopause) Ausfluss (Zervixausfluss)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reizung und Juckreiz am Verabreichungsort Grippeähnliche Symptome

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

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während der Anwendung anderer Präparate zur Hormonersatzbehandlung berichtet:

- estrogenabhängige gutartige Geschwülste sowie bösartige Tumoren
- Gallenblasenerkrankung
- verschiedene Hauterkrankungen
 - Hautverfärbungen, insbesondere im Gesicht und am Hals, so genannte Schwangerschaftsflecken (Chloasma)
 - schmerzhafte, rötliche Hautknötchen (Erythema nodosum)
 - Ausschlag mit Schießscheiben-artigen oder kreisförmigen, rötlichen Flecken bzw. Entzündungen (Erythema multiforme)
 - Hautkrankheit mit Einblutungen in die Haut (vaskuläre Purpura)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Ovestin 1 mg Creme aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf der Tube und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Aufbewahrungsbedingungen:

Nicht über 25°C lagern. Nicht einfrieren.

Hinweis auf Haltbarkeit nach Anbruch:

Nach Anbruch sollte Ovestin 1 mg Creme nicht länger als 35 Tage (Tube mit 15 g Vaginalcreme) bzw. nicht länger als 90 Tage (Tube mit 50 g Vaginalcreme) verwendet werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser. Fragen Sie Ihren Apotheker oder Ihren örtlichen

tsorgungsbetrieb, wie
agen damit zum Schutz

Inhalt der Pac

Was Ovestin 1 mg

Der Wirkstoff ist:
1 g Vaginalcreme

Die sonstigen B
Chlorhexidindi
Cetylalkohol (C
Natriumhydr

Inhalt der

1 Tube m
Richtlini

Es wer

Phar

Asp

30

C

I

entsorgungsbetrieb, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Ovestin 1 mg Creme enthält

Der Wirkstoff ist: Estriol

1 g Vaginalcreme enthält 1 mg Estriol.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Chlorhexidindihydrochlorid, Octyldodecanol (Ph. Eur.), Cetylpalmitat (Ph. Eur.), Glycerol, Cetylalkohol (Ph. Eur.), Stearylalkohol (Ph. Eur.), Polysorbat 60, Sorbitanstearat, Milchsäure, Natriumhydroxid, Gereinigtes Wasser.

Inhalt der Packung

1 Tube mit 15 g oder 50 g Vaginalcreme und 1 Applikator mit CE 0344 gem. Medizinprodukte Richtlinie 93/42/EWG.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland
Tel: +49 3056 796 862

Mitvertrieb

Aspen Germany GmbH
Montgelasstraße 14
81679 München
Deutschland

Hersteller

Aspen Bad Oldesloe GmbH
Industriestrasse 32-36
D-23843 Bad Oldesloe
Deutschland

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im Oktober 2018.

ACHINFORMATION (ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ovestin 1 mg Creme
Vaginalcreme

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: 1 g Vaginalcreme enthält 1 mg Estriol.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Vaginalcreme.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Therapie (bei Estrogenmangel):

- Entzündliche Veränderungen der Scheidenhaut mit Gewebeschwund (während und nach den Wechseljahren);
- Schmerzen beim Geschlechtsverkehr wegen trockener Scheide;
- Ausfluss bei Estrogenmangel;
- Juckreiz an den Schamlippen;
- Vor- und Nachbehandlung bei vaginalen Operationen;
- Zusatzbehandlung bei vaginalen Entzündungen unterschiedlicher Ursache.

Diagnostik:

- Vorbehandlung und Aufhellung vor Zellabstrich.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Ovestin 1 mg Creme ist ein Estrogen-Monopräparat, das hysterektomierten Frauen oder Frauen mit Uterus verabreicht werden kann.

Dosierung

Während der ersten 3 Wochen 1-mal täglich 0,5 mg (ausnahmsweise, falls erforderlich, bis maximal 1,0 mg) Estriol intravaginal. Danach ist auf eine Erhaltungsdosis von 2-mal wöchentlich 0,5 mg Estriol überzugehen. Eine vaginale Anwendung in höherer Dosierung ist nicht angezeigt.

0,5 g Vaginalcreme (= 1 Applikatorfüllung) enthalten 0,5 mg Estriol.

Kutane Applikation:

Bei kutaner Applikation sind in den ersten 3 Behandlungswochen 1-mal täglich ca. 0,5 g Vaginalcreme, anschließend 2-mal wöchentlich ca. 0,5 g Vaginalcreme anzuwenden.

Art und Dauer der Anwendung

estin 1 mg Creme wird a
ravaginal eingeführt ode
wohl für den Beginn al
t die niedrigste wirksar
abschnitt 4.4).

Vergessene Anwen

Bei täglicher Anwe
Wird die vergessen
werden. Es ist in
Bei 2-maliger Ar
Wird während d
gewählten Zeit

4.3 Gegen

- beste
- estr
- En
- ni
- u

DES

vestin 1 mg Creme wird am besten abends vor dem Schlafengehen mit Hilfe des Applikators intravaginal eingeführt oder äußerlich auf die erkrankten Hautpartien im Genitalbereich aufgetragen. Sowohl für den Beginn als auch für die Fortführung einer Behandlung postmenopausaler Symptome ist die niedrigste wirksame Dosis für die kürzest mögliche Therapiedauer anzuwenden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Vergessene Anwendung

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

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

Bei 2-maliger Anwendung pro Woche:

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

Medizinische Untersuchung/Kontrolluntersuchungen

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

Vaginalinfektionen sollten vor Beginn einer Therapie mit Ovestin 1 mg Creme spezifisch behandelt werden.

Situationen, die eine Überwachung erfordern

Die Patientinnen sollten engmaschig überwacht werden, wenn eine der folgenden Situationen bzw. Erkrankungen vorliegt oder früher vorlag bzw. sich während einer Schwangerschaft oder einer zurückliegenden Hormonbehandlung verschlechtert hat. Dies gilt auch für den Fall, dass eine der nachfolgend genannten Situationen oder Erkrankungen im Laufe der aktuellen Hormonsubstitutionstherapie mit Ovestin 1 mg Creme 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

Gelegentlich können unter der Behandlung Blutungen auftreten. Sollten Durchbruch- oder Schmierblutungen nach einigen Monaten auftreten oder nach Beendigung der Behandlung anhalten, müssen die Ursachen abgeklärt werden. Zum Ausschluss einer malignen Entartung kann eine Endometriumbiopsie erforderlich sein.

Das Risiko für Endometriumhyperplasie und -karzinom ist bei längerfristiger systemischer Estrogenmonotherapie erhöht. Für eine vaginale Estriolmonotherapie liegen diesbezüglich keine eindeutigen Belege vor. Um eine Stimulierung des Endometriums zu vermeiden, sollte die im Abschnitt 4.2 genannte Dosierung (1mal täglich 0,5mg) nicht überschritten und maximal 3 Wochen lang angewendet werden. Bei Frauen mit intaktem Uterus ist das Risiko für Endometriumhyperplasie und -karzinom bei längerfristiger Estrogen-Monotherapie erhöht. Der berichtete Anstieg des Risikos für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms bei Anwenderinnen einer systemischen Estrogen-Monotherapie schwankt zwischen einer zweifachen bis zu einer zwölffachen Zunahme, verglichen mit Frauen ohne systemische HRT, abhängig von der Dauer der Anwendung und der Höhe der Estrogendosis (siehe Abschnitt 4.8). Nach Beendigung der systemischen Behandlung kann das Risiko für mindestens 10 Jahre erhöht bleiben.

Die vorliegenden Erkenntnisse weisen auf ein insgesamt erhöhtes, von der Anwendungsdauer abhängiges Brustkrebsrisiko für Frauen hin, die Estrogen-Gestagen-Kombinationen anwenden. Möglicherweise gilt dies auch für eine HRT mit Estrogen-Monopräparaten.

Kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie

- In einer randomisierten plazebokontrollierten Studie, der Women's Health Initiative study (WHI-Studie), und in epidemiologischen Studien ergab sich übereinstimmend ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen, die im Rahmen einer HRT Estrogen-Gestagen-Kombinationen angewendet haben. Das erhöhte Risiko zeigte sich nach etwa drei 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 ein 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).

Das erhöhte Risiko zeigt sich nach einigen Anwendungsjahren, kehrt jedoch einige (spätestens fünf) Jahre nach Behandlungsende wieder auf das altersentsprechende Grundrisiko zurück.

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

Ovarialkarzinom

Das Ovarialkarzinom ist viel seltener als Brustkrebs. Die Langzeitanwendung (mindestens 5 – 10 Jahre) von Estrogen-Monoarzneimitteln zur Hormonsubstitutionstherapie ist mit einem leicht erhöhten Ovarialkarzinom-Risiko verbunden (siehe Abschnitt 4.8). Einige Studien einschließlich der WHI-Studie deuten darauf hin, dass das entsprechende Risiko unter der Langzeitanwendung 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-Monopräparate.

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 ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$), Schwangerschaft/Wochenbett, systemischer Lupus erythematodes (SLE) und Krebs. Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen bei VTE. Wie bei allen postoperativen Patienten müssen vorbeugende Maßnahmen zur Verhinderung einer VTE nach der Operation berücksichtigt werden. Bei längerer Immobilisierung nach einer geplanten Operation wird empfohlen, die HRT 4 bis 6 Wochen vor dem Eingriff auszusetzen. Die Behandlung sollte erst dann wieder aufgenommen werden, wenn die Frau wieder vollständig mobilisiert ist.

Wird Ovestin zur Vor- und Nachbehandlung bei vaginalen Operationen angewendet, soll prophylaktische Behandlung gegen Thrombose in Betracht gezogen werden.

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

Koronare Herzkrankheit

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).

Gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln gegen Hepatitis C

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

Sonstige Erkrankungszustände

- Estrogene können eine Flüssigkeitsretention bewirken; daher müssen Patientinnen mit kardialen oder renalen Funktionsstörungen sorgfältig beobachtet werden.

Estriol 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 Creme ist kein Kontrazeptivum.

Angaben zu Risiken von sonstigen Bestandteilen

Cetylalkohol und Stearylalkohol können örtlich begrenzte Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis) hervorrufen.

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 und zu Veränderungen des uterinen Blutungsmusters führen.

Während klinischer Studien mit dem Kombinationstherapieschema

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Ovestin 1 mg Creme ist in der Schwangerschaft nicht indiziert. Wenn es während der Behandlung mit Ovestin 1 mg Creme zur Schwangerschaft kommt, ist die Behandlung sofort abzubrechen.

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

Stillzeit

Ovestin 1 mg Creme ist in der Stillzeit nicht indiziert.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es liegen keine Informationen vor, die darauf hinweisen, dass Ovestin 1 mg Creme die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflusst.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 10\%$)

Häufig ($\geq 1\% - < 10\%$)

Gelegentlich ($\geq 0,1\% - < 1\%$)

Selten ($\geq 0,01\% - < 0,1\%$)

Sehr selten ($< 0,01\%$ oder unbekannt)

Folgende Nebenwirkungen können während der Anwendung von Ovestin 1 mg Creme auftreten:

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

Aus der Literatur und aus Anwendungsbeobachtungen wurden folgende Nebenwirkungen berichtet:

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

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

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

- estrogenabhängige gutartige sowie bösartige Neoplasien, z. B. Endometriumkarzinom. Weitere Informationen siehe Abschnitte 4.3 und 4.4.
- Erkrankungen der Gallenblase;
- Haut- und Unterhauterkrankungen: Chloasma, Erythema multiforme, Erythema nodosum, 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 deutlich geringer als bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten.
- Die Höhe des Risikos ist abhängig von der Anwendungsdauer (siehe Abschnitt 4.4).
- Die Ergebnisse der größten randomisierten, plazebokontrollierten Studie (WHI-Studie) und der größten epidemiologischen Studie (MWS) sind nachfolgend dargestellt:

Million Women Study (MWS) – geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger HRT

Altersgruppe (Jahre)	Zusätzliche Fälle bei 1.000 HRT-Nichtanwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren*	Relatives Risiko #	Zusätzliche Fälle bei 1.000 HRT-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren (95 % KI)
Estrogen-Monotherapie			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Estrogen-Gestagen-Kombinationstherapie			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

Relatives Risiko insgesamt. Das relative Risiko ist nicht konstant, sondern steigt mit zunehmender Anwendungsdauer.

* bezogen auf die Ausgangs-Inzidenzrate in den Industrieländern.

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

WHI-Studien in den USA – zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger HRT

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz bei 1.000 Frauen im Plazebo-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.

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)).

Ovarialkarzinom

Langzeitanwendung von Estrogen-Monopräparaten und von Estrogen-Gestagen-Kombinationsarzneimitteln zur HRT ist mit einem geringfügig erhöhten Ovarialkarzinom-Risiko verbunden. In der Million Women Study ergab sich nach 5 Jahren HRT ein zusätzlicher Fall pro 2.500 Anwenderinnen.

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 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:

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.

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
Ausgangsrisko jed
einer HRT mit zur

Kombinierte WHI-St
HRT

Altersgruppe
(Jahre)

50-59

* Es wurde ni

Meldung de

Die Meld
ermöglic
Angeht
anzuz

Bur
Kr

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).

ombinierte WHI-Studien – zusätzliches Risiko für ischämischen Schlaganfall* nach 5-jähriger HRT

Alter 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.

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

Symptome einer Überdosierung

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

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Estrogene – Natürliche und halbsynthetische Estrogene, rein

ATC-Code: G03CA04

Wirkmechanismus

Der Wirkstoff, synthetisches Estriol, ist chemisch und biologisch mit dem körpereigenen humanen Estriol identisch.

Bei lokaler Applikation mindert Estriol durch Estrogenmangel bedingte Beschwerden im Bereich der Vagina. Im Vaginalbereich zeigen sich statt atrophischer Zellbildung vorwiegend Intermediär- und zunehmend Superfizialzellen; entzündliche Veränderungen bilden sich zurück und das Wiederauftreten einer Döderlein-Flora wird begünstigt.

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.

Pharmakokinetische Eigenschaften

Die therapeutische Wirksamkeit von Ovestin 1 mg Creme erfordert eine lokale Verfügbarkeit des Wirkstoffs am Ort der Anwendung. Da eine systemische Resorption auftritt, werden hier folgende Angaben gemacht:

Resorption

Nach vaginaler Anwendung von Ovestin 1 mg Creme wird am ersten Tag eine mittlere maximale Estriol-Serumkonzentration von ± 100 pg/ml im Mittel nach 1 - 2 h erreicht. Im Laufe der Therapie kann die Absorption ansteigen.

Verteilung

Estriol liegt im Plasma zu 8 % in freier Form vor, 91 % sind an Albumine und 1 % an SHBG gebunden.

Biotransformation

Die Metabolisierung in der Leber führt vorwiegend zu Glukuroniden und Sulfaten.

Elimination

Estriol wird in Form von Konjugaten überwiegend renal und zu einem geringen Anteil über die Gallenflüssigkeit eliminiert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

Präklinische Daten zur vaginalen Anwendung von Estriol liegen nicht vor.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Chlorhexidindihydrochlorid, Octyldodecanol (Ph. Eur.), Cetylpalmitat (Ph. Eur.), Glycerol, Cetylalkohol (Ph. Eur.), Stearylalkohol (Ph. Eur.), Polysorbat 60, Sorbitanstearat, Milchsäure, Natriumhydroxid, Gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Hinweis auf Haltbarkeit nach Anbruch:

Nach Anbruch sollte Ovestin 1 mg Creme nicht länger als 35 Tage (Tube mit 15 g Vaginalcreme) bzw. nicht länger als 90 Tage (Tube mit 50 g Vaginalcreme) verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 Tube mit 15 g oder 50 g Vaginalcreme und 1 Applikator (mit CE-Kennzeichnung).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

328.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. August 1979

Datum der Verlängerung der Zulassung: 22. März 2001

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Die Übereinstimmung derstehender Abschrift
mit der vorliegenden Urschrift wird beglaubigt:

Günzburg den 02. OKT. 2019

Der Notar:



1. Land: Bur
Diese öff
2. ist unter
Bene
3. in se
No
4. si

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von

Benedikt Goslich

3. in seiner Eigenschaft als

Notar in Günzburg

4. sie ist versehen mit dem Siegel des

Notars Benedikt Goslich in Günzburg

Bestätigt

5. in Memmingen

6. am 4. Oktober 2019

7. durch den Präsidenten des Landgerichts in Memmingen

8. unter Nr. 11a E – 1121/2019

9. Siegel

10. Unterschrift

Dr. Thomas Ermer

