**Fachinformation**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Estring® 2 mg Vaginalinserte

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Vaginalinsert mit 10 g Gewicht enthält 2,0 mg Estradiol-Hemihydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Vaginalinsert

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Lokale Behandlung von durch Estrogenmangel verursachten postmenopausalen Beschwerden des Genitaltrakts, wie z. B. trockene Scheide, verursacht durch atrophische Vaginitis mit oder ohne Pruritus vulvae.

Estring ist nur zur Behandlung örtlicher Beschwerden vorgesehen. Bei sonstigen körperlichen Beschwerden der Wechseljahre (Hitzewallungen) oder zur Verhütung der Verminderung von Knochengewebe (Osteoporoseprophylaxe) ist Estring nicht geeignet.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Estring dient zur lokalen Behandlung.
Sowohl für den Beginn als auch für die Fortführung einer Behandlung postmenopausaler Symptome ist die niedrigste wirksame Dosis für die kürzestmögliche Therapiedauer anzuwenden (siehe auch Abschnitt 4.4).

*Erwachsene, einschließlich ältere Patientinnen*
1 Vaginalinsert wird in das hintere Scheidengewölbe eingeführt und für 3 Monate dort belassen. Während dieser Zeit gibt das Insert konstant 7,5 µg Estradiol/24 Std. ab. Nach 3 Monaten wird es entfernt und kann gegebenenfalls durch ein neues ersetzt werden (siehe auch Abschnitt 4.4).
Die Behandlungsdauer wird vom Arzt individuell festgelegt. Die empfohlene maximale ununterbrochene Behandlungsdauer beträgt 2 Jahre.

Für Estrogen-Präparate zur vaginalen Anwendung, bei denen die systemische Estrogen-Exposition innerhalb des normalen postmenopausalen Bereichs bleibt, wird der Zusatz eines Gestagens nicht empfohlen (siehe aber Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

*Einführen des Inserts*
Das Insert wird in eine ovale Form gedrückt und so tief wie möglich in die Scheide eingeführt. Es platziert sich dann von selbst im oberen Scheidendrittel.

Wenn das Insert richtig platziert ist, ist es beim Tragen nicht zu spüren und verursacht keine Probleme beim Geschlechtsverkehr. Starkes Pressen beim Stuhlgang kann das Insert in das untere Scheidendrittel verschieben. In diesem Fall kann es mit dem Finger wieder in die ursprüngliche Position zurückgeschoben werden. Wenn das Insert versehentlich aus der Scheide fällt, sollte es mit lauwarmem (nicht mit heißem!) Wasser abgespült und von der Patientin oder vom Arzt wieder in die Scheide eingeführt werden.

*Entfernen des Inserts*
Zeigefinger tief in die Scheide einführen und in das Insert einhaken. Das Insert herausziehen. Wenn die Patientin dabei Probleme hat, sollte das Insert vom Arzt entfernt werden.

## 4.3 Gegenanzeigen

Bei Patientinnen mit folgenden Symptomen und Erkrankungen darf Estring nicht angewendet werden:

- bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht
- estrogenabhängiger maligner Tumor bzw. ein entsprechender Verdacht (vor allem Endometriumkarzinom)
- nicht abgeklärte Blutung im Genitalbereich
- unbehandelte Endometriumhyperplasie
- frühere oder bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (vor allem tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)
- bekannte thrombophile Erkrankungen (z. B. Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombin-Mangel) (siehe Abschnitt 4.4)
- bestehende oder erst kurze Zeit zurückliegende arterielle thromboembolische Erkrankungen (vor allem Angina pectoris, Myokardinfarkt)
- akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die relevanten Leberenzymwerte nicht normalisiert haben
- Porphyrie
- bestehende oder vermutete Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Hormonersatztherapie (HRT) sollte nur zur Behandlung solcher postmenopausaler Beschwerden begonnen werden, welche die Lebensqualität beeinträchtigen. Nutzen und Risiken sollten in jedem Einzelfall mindestens einmal 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 günstiger sein als bei älteren Frauen.

Das Insert sollte bei radiologischen Untersuchungen, die die anatomische Region des kleinen Beckens mit einschließen, vorübergehend entfernt werden.

Medizinische Untersuchungen/ Nachuntersuchungen

Vor Beginn bzw. Wiederaufnahme einer HRT ist eine vollständige Eigen- und Familienanamnese der Patientin zu erheben. Die körperliche Untersuchung (einschließlich Becken und Brust) sollte sich an diesen Anamnesen sowie den Kontraindikationen und Warnhinweisen für die Anwendung 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 oder dem medizinischen Fachpersonal 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.

Vaginale Irritationen

Für einige Frauen ist die Behandlung mit Estring möglicherweise nicht geeignet, insbesondere für solche mit kurzer, enger Vagina aufgrund einer vorhergehenden Operation oder infolge einer Atrophie oder für solche mit uterovaginalem Prolaps in einem Zustand, der schwerwiegend genug ist, das Halten des Rings zu verhinden.

Eine enge Vagina, vaginale Stenose, Prolaps und Vaginalinfektionen sind Faktoren, die die Prädisposition für eine durch Estradiol verursachte Irritation oder Ulzeration der Vagina erhöhen. Frauen, die Zeichen oder Symptome einer vaginalen Reizung bemerken, sollten ihren Arzt aufsuchen.

Außerdem sollten alle Frauen mit Symptomen/ Zeichen von abnormem Ausfluss, vaginalen Beschwerden oder irgendeiner Form von vaginaler Blutung genau untersucht werden, um Ulzerationen, Infektionen oder das Nichtansprechen einer atrophischen Vaginitis auf die Behandlung auszuschließen. Leichte Anzeichen einer Irritation sind oft vorübergehend.

Bei allen Frauen, die aufgrund der Verwendung des Inserts oder einer übermäßigen Verschiebung länger anhaltende oder starke Beschwerden haben, sollte die Behandlung abgebrochen werden; ebenso bei Patientinnen mit Anzeichen einer Ulzeration oder schweren Entzündung infolge des Nichtansprechens einer atrophischen Vaginitis.

Es sind Fälle aufgetreten, bei denen es zu einer verstärkten Adhäsion des Ringes und der Vaginalwand gekommen ist, die eine Ringentfernung erschwert haben. In einigen Fällen war ein operativer Eingriff notwendig, um den Ring zu entfernen.

Vaginale Infektionen

Bei Patientinnen, deren vaginale Infektion systemisch therapiert wird, kann Estring ohne Unterbrechung weiter angewendet werden. Eine Entfernung sollte jedoch in Betracht gezogen werden bei einer lokalen vaginalen Behandlung mit anderen Medikamenten.

Es sind Fälle vorgekommen, in denen der Ring herausfiel oder sich verschob, besonders bei Defäkation. Wenn die Frau an Obstipation leidet, sollte sie den Ring daher vor der Defäkation herausnehmen. Es kann auch noch andere Situationen geben, in denen manche Frauen den Ring herausnehmen möchten, z. B. vor dem Geschlechtsverkehr.

Für Patientinnen unter Kortikosteroid-Langzeitbehandlung oder solche mit Krankheiten, die die Hautintegrität beeinträchtigen, z. B. Morbus Cushing, ist die Behandlung unter Umständen nicht geeignet, weil die Patientinnen möglicherweise an vaginaler Atrophie leiden, die nicht auf eine Estrogenbehandlung anspricht.

Das pharmakokinetische Profil von Estring zeigt bei ununterbrochener Anwendung über 3 Monate eine sehr geringe systemische Resorption (siehe Abschnitt 5.2). Da es sich jedoch um ein

HRT-Produkt handelt, muss das Folgende beachtet werden, besonders bei Langzeitanwendung oder wiederholter Anwendung des Produkts.

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 diese Situationen oder Erkrankungen im Laufe der aktuellen Hormonsubstituitionstherapie mit Estring erneut auftreten bzw. sich verschlechtern können, und zwar insbesondere:

- 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 erythematodes (SLE)
- Endometriumhyperplasie in der Vorgeschichte (siehe unten)
- Epilepsie
- Asthma
- Otosklerose

Das pharmakokinetische Profil von Estring zeigt während der Behandlung eine sehr geringe Resorption von Estradiol (siehe Abschnitt 5.2). Daher ist ein erneutes Auftreten oder eine Verschlechterung der oben genannten Erkankungen weniger wahrscheinlich als unter systemischer Estrogentherapie.

Gründe für einen sofortigen Therapieabbruch:

Die Therapie ist bei Vorliegen einer Kontraindikation sowie in folgenden Situationen abzubrechen:
- Ikterus oder Verschlechterung der Leberfunktion
- Signifikante Erhöhung des Blutdrucks
- erstmaliges Auftreten migräneartiger Kopfschmerzen
- Schwangerschaft

Endometriumhyperplasie und -karzinom

Frauen mit intaktem Uterus, die ungewöhnliche Blutungen unklarer Ursache haben oder früher mit Estrogen in Monotherapie behandelt wurden, müssen vor Beginn der Behandlung mit Estring besonders sorgfältig untersucht werden, um eine Überstimulation/ maligne Endometriumerkrankung auszuschließen.

Bei Frauen mit intaktem Uterus ist das Risiko für Endometriumhyperplasie und -karzinom bei längerfristiger Estrogen-Monotherapie erhöht.

Für Estrogen-Präparate zur vaginalen Anwendung, bei denen die systemische Estrogen-Exposition innerhalb des normalen postmenopausalen Bereichs bleibt, wird der Zusatz eines Gestagens nicht empfohlen.

Generell gilt, dass eine Estrogensubstitutionstherapie ohne eine weitere körperliche (einschließlich gynäkologische) Untersuchung nicht für länger als 1 Jahr verschrieben werden sollte.

Die endometriale Sicherheit einer Langzeit- (länger als 1 Jahr) oder wiederholten Anwendung von lokal vaginal verabreichtem Estrogen ist unbekannt. Daher muss die Behandlung bei wiederholter Anwendung mindestens einmal jährlich überprüft werden, wobei besonderes Augenmerk auf Symptome einer Endometriumhyperplasie oder eines -karzinoms gerichtet werden muss.

Ungehinderte Estrogenstimulation kann zu einer prämalignen oder malignen Transformation residualer Endometrioseherde führen. Daher ist bei der Anwendung dieses Produkts bei Frauen, bei denen aufgrund einer Endometriose eine Hysterektomie vorgenommen wurde, Vorsicht geboten, besonders, wenn bei ihnen eine residuale Endometriose vorliegt.

Der Patientin sollte geraten werden, ihren Arzt aufzusuchen, wenn Blutungen oder Schmierblutungen während der Behandlung mit Estring auftreten. Wenn im Verlauf der Therapie Blutungen oder Schmierblutungen auftreten, muss die Ursache ermittelt und u. U. eine Biopsie des Endometriums durchgeführt werden, um eine maligne Erkrankung des Endometriums auszuschließen.

**Die folgenden Risiken werden mit einer systemischen HRT in Verbindung gebracht. Für Estrogen-Präparate zur vaginalen Anwendung, bei denen die systemische Estrogen-Exposition innerhalb des normalen postmenopausalen Bereichs bleibt, gelten diese in geringerem Maße, sollten jedoch im Falle einer längerfristigen oder wiederholten Anwendung des Präparats berücksichtigt werden.**

Brustkrebs

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

Ovarialkarzinom

Das Ovarialkarzinom ist viel seltener als Brustkrebs.
Aus der epidemiologischen Evidenz einer großen Metaanalyse geht hervor, dass **systemische** Estrogen-Monoarzneimittel für die HRT mit einem leicht erhöhten Ovarialkarzinom-Risiko verbunden sind, das sich innerhalb von fünf Anwendungsjahren zeigt und sich nach Behandlungsende im Zeitverlauf verringert.

Venöse Thromboembolie

Eine **systemische** HRT ist mit einem 1,3- bis 3-fach erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) verbunden, d. h. für tiefe Venenthrombosen oder Lungenembolien. Im 1. 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, höheres Alter, größere Operationen, längere Immobilisierung, erhebliches Übergewicht (BMI > 30 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.

Bei Frauen ohne VTE in der Vorgeschichte, aber mit Verwandten 1. Grades, die bereits in jungen Jahren an VTE erkrankten, kann ein Thrombophilie-Screening in Erwägung gezogen werden. Vorher sollte die Patientin eingehend über die begrenzte Aussagekraft dieses Verfahrens beraten 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- oder Protein-C-Mangel oder eine Kombination von Defekten), ist eine HRT kontraindiziert.

Bei Patientinnen unter einer dauerhaften Behandlung mit Antikoagulanzien 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 sollen 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 (KHK)

*Estrogen-Monotherapie*

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

Ischämischer Schlaganfall

Eine **systemische** Estrogen-Monotherapie ist mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten Risiko für ischämischen Schlaganfall 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).

Sonstige Erkrankungszustände

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

Die Gabe von Estrogenen kann Symptome eines erblichen und erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern

Frauen mit vorbestehender Hypertriglyzeridämie müssen während einer Estrogen- oder Hormonsubstitutionstherapie engmaschig überwacht werden, weil im Zusammenhang mit einer Estrogentherapie unter derartigen Umständen von seltenen Fällen eines starken Triglyzeridanstiegs im Plasma mit der Folge einer Pankreatitis berichtet wurde.

Es ist nicht bekannt, ob ein Zusammenhang zwischen vorbestehender Hypertriglyzeridämie und niedrig dosierter, lokaler vaginaler Estrogenbehandlung besteht.

Estrogene erhöhen die Konzentration des thyroxinbindenden Globulins (TBG), wodurch es zu einem Anstieg des gesamten zirkulierenden Schilddrüsenhormons kommt, was anhand des proteingebundenen Jods (PBI), des T4-Spiegels (Säulen- oder Radioimmunassay) oder T3-Spiegels (Radioimmunassay) gemessen wird. Die T3-Harzaufnahme ist herabgesetzt, was einen TBG-Anstieg widerspiegelt. Die Konzentrationen an freiem T4 und T3 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 Anstieg der

zirkulierenden Kortikosteroide bzw. Sexualsteroide führt. Konzentrationen freier oder biologisch aktiver Hormone bleiben unverändert. Andere Plasmaproteine können erhöht sein (Angiotensinogen/ Reninsubstrat, Alpha-1-Antitrypsin, Coeruloplasmin).

Die geringe systemische Resorption von Estradiol bei vaginaler Anwendung (siehe Abschnitt 5.2) kann dazu führen, dass es eine schwächere Wirkung auf die plasmabindenden Proteine hat als oral angewendete Hormone.

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.

Nach der Anwendung von hormonellen Wirkstoffen wie denen in Estring wurden in seltenen Fällen benigne und in noch selteneren Fällen maligne Lebertumoren beobachtet, die in Einzelfällen zu lebensbedrohlichen intraabdominalen Blutungen führten. Bei starken Oberbauchbeschwerden, einer vergrößerten Leber oder Anzeichen für intraabdominale Blutungen sollte differenzialdiagnostisch ein Lebertumor in Erwägung gezogen werden.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aufgrund der vaginalen Anwendung und minimalen systemischen Resorption sind klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen mit Estring unwahrscheinlich. Mögliche Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zur lokalen Anwendung in der Vagina sollten jedoch berücksichtigt werden. Estradiol stimuliert, vor allem bei oraler Gabe, die Bildung von sexualhormonbindendem Globulin (SHBG). Bei der lokalen Anwendung von Estradiol, wie bei Estring, wurde ein Anstieg des sexualhormonbindenden Globulins (SHBG) nicht beobachtet.

Der Metabolismus der Estrogene kann durch die gleichzeitige Anwendung von Substanzen verstärkt werden, die arzneimittelmetabolisierende Enzyme, vor allem die Cytochrom-P450-Enzyme, induzieren; zu diesen Substanzen gehören Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) und Antiinfektiva (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz).

Ritonavir und Nelfinavir haben, wenn sie gleichzeitig mit Steroidhormonen angewandt werden, induzierende Eigenschaften, obwohl sie eigentlich als starke Inhibitoren bekannt sind. Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut *(Hypericum perforatum)* enthalten, können den Metabolismus der Estrogene induzieren.

## 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Estring ist in der Schwangerschaft nicht indiziert (siehe Abschnitt 4.3). Falls während der Behandlung mit Estring eine Schwangerschaft eintritt, sollte die Behandlung sofort abgebrochen werden.

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

Stillzeit
Estring ist in der Stillzeit nicht indiziert.

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

Estring hat keine bekannte Wirkung auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## 4.8 Nebenwirkungen

In den beiden pivotalen, kontrollierten Studien wurde ein Abbruch der Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen bei 5,4 % der Patientinnen notwendig, die Estring anwendeten. Die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch infolge eines unerwünschten Ereignisses waren vaginale Beschwerden und gastrointestinale Symptome.

Folgende Nebenwirkungen wurden in allen Studien mit Patientinnen, die Estring anwendeten, mit einer Häufigkeit von 1 % oder mehr beobachtet:

| Systemorganklasse | Sehr häufig<br>≥ 1/10 (≥ 1 %) | Häufig<br>≥ 1/100, < 1/10 (≥ 1 %, < 10 %) |
|---|---|---|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | | Harnwegsinfektionen, Infektionen der oberen Atemwege, Sinusitis |
| Psychiatrische Erkrankungen | | Schlaflosigkeit |
| Erkrankungen des Nervensystems | | Kopfschmerzen |
| Gefäßerkrankungen | | Hitzewallungen |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | | Bauchschmerzen, Unterbauchschmerzen, Bauchbeschwerden, anorektale Beschwerden, Übelkeit |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | | Pruritus,<br>Hyperhidrose |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | | Gelenkerkrankungen (einschließlich Arthralgie, Arthritis, Arthrose), Rückenschmerzen |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | Blasenbeschwerden |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | Leukorrhö | Vulvovaginale Beschwerden, vaginale Blutung, vaginale Reizung/ Beschwerden, Vaginitis, genitale Candidose, urogenitaler Juckreiz, Beschwerden der Brustdrüse (einschließlich Brustschwellung, Brustvergrößerung, Brustschmerzen) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | Grippeähnliche Symptome |

Nebenwirkungen der lokalen Behandlung mit Estring aus der Spontanerfassung nach Markteinführung:

| Systemorganklasse | Gelegentlich<br>≥ 1/1.000, < 1/100 (≥ 0,1 %, < 1 %) | Selten<br>≥ 1/10.000, < 1/1.000 (≥ 0,01 %, < 0,1 %) |
|---|---|---|
| Erkrankungen des Immunsystems | Überempfindlichkeit | |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | | Vaginale Erosion/ vaginale Ulzeration, vaginale Adhäsion |

Folgende Nebenwirkungen wurden bei oraler bzw. transdermaler Estrogentherapie beobachtet:

| Systemorganklasse | Häufig<br>≥ 1/100, < 1/10 (≥ 1 %, < 10 %) | Gelegentlich<br>> 1/1.000, < 1/100 (> 0,1 %, < 1 %) |
|---|---|---|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | | Vaginitis, einschließlich vaginaler Candidose |
| Erkrankungen des Immunsystems | | Überempfindlichkeit |
| Psychiatrische Erkrankungen | Depression | Veränderungen der Libido, Stimmungsschwankungen |
| Erkrankungen des Nervensystems | | Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Migräne, Angst |
| Augenerkrankungen | | Kontaktlinsenunverträglichkeit |
| Gefäßerkrankungen | | Venenthrombose, Lungenembolie |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | | Übelkeit, Blähungen, Bauchschmerzen |
| Leber- und Gallenerkrankungen | | Gallenblasenerkrankung |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | Alopezie | Chloasma/ Melasma, Hirsutismus, Pruritus, Ausschlag |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | Arthralgie, Beinkrämpfe | |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | Anomale Uterusblutung (Durchbruchs-/ Schmierblutung), Brustschmerzen, Empfindlichkeit und Vergrößerung der Brüste, Brustdrüsensekretion, Leukorrhoe | Änderungen der Menstruationsstärke, Veränderungen des Zervixektropiums und der zervikalen Sekretion |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | Ödeme |
| Untersuchungen | Gewichtsveränderungen (Zu- oder Abnahme), erhöhte Triglyzeridwerte | |

Klasseneffekte systemischer HRT-Präparate

Die folgenden Risiken werden mit einer systemischen HRT in Verbindung gebracht und gelten in geringerem Maße für Estrogen-Präparate zur vaginalen Anwendung, bei denen die systemische Estrogen-Exposition innerhalb des normalen postmenopausalen Bereichs bleibt.

Risiko für Ovarialkarzinom

Die Anwendung von Arzneimitteln für die **systemische** HRT wird mit einem leicht erhöhten Risiko für die Diagnose eines Ovarialkarzinoms in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.4).
In einer Metaanalyse von 52 epidemiologischen Studien wurde ein erhöhtes Ovarialkarzinom-Risiko bei aktuellen HRT-Anwenderinnen im Vergleich zu Frauen berichtet, die noch nie eine HRT angewendet hatten (RR 1,43, 95 % KI 1,31-1,56). Bei Frauen zwischen 50 und 54 Jahren, die 5 Jahre lang eine HRT anwenden, führt dies zu etwa einem zusätzlichen Fall pro 2.000 Anwenderinnen. Bei

Frauen im Alter von 50 bis 54 Jahren, die keine HRT anwenden, werden etwa 2 Fälle mit Ovarialkarzinom pro 2.000 Frauen innerhalb eines Zeitraums von 5 Jahren diagnostiziert.

Risiko für venöse Thromboembolien

Das relative Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie (VTE), z. B. einer tiefen Venenthrombose oder einer Lungenembolie, ist bei einer **systemischen** HRT um das 1,3 bis 3-fache erhöht. Das Auftreten eines solches Ereignisses ist während des 1. 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 Anwendung:

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

* Studie bei Frauen ohne Uterus

Risiko für Koronare Herzkrankheit

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

Risiko für ischämischen Schlaganfall

Die Anwendung einer systemischen HRT ist mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten relativen Risiko für einen ischämischen Schlaganfall verbunden. Das Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall ist unter einer HRT nicht erhöht.

Dieses relative Risiko ist unabhängig vom Alter oder von der Anwendungsdauer. Da das Ausgangsrisiko jedoch stark vom Alter abhängt, erhöht sich das Gesamtrisiko bei Frauen unter einer HRT mit zunehmendem Alter (siehe Abschnitt 4.4).

Kombinierte WHI-Studien – zusätzliches Risiko für ischämischen Schlaganfall* nach 5-jähriger Anwendung:

| 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 bis 59 | 8 | 1,3 (1,1 bis 1,6) | 3 (1 bis 5) |

* Es wurde nicht zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall unterschieden.

In Zusammenhang mit einer **systemischen** Estrogen-/ Gestagenbehandlung wurden weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen berichtet:

- Erkrankung der Gallenblase
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Chloasma, Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura
- wahrscheinliche Demenz bei Frauen über 65 Jahre (siehe Abschnitt 4.4)

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

### 4.9 Überdosierung

Aufgrund der Natur und Gestaltung von Estring ist eine Überdosierung unwahrscheinlich. Falls jedoch eine Überdosierung auftritt, kann sie Übelkeit und Erbrechen auslösen. Abbruchblutungen können auftreten.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Estrogene, vaginale Zubereitungen
ATC-Code: G03CD03

Behandlung von vaginalen Estrogenmangelsymptomen: Vaginal angewandte Estrogene lindern die Symptome einer vaginalen Atrophie aufgrund eines Estrogenmangels nach der Menopause.

Estring gibt über 3 Monate konstant sehr geringe Mengen des natürlichen Estrogens Estradiol in die Scheide ab und beseitigt oder vermindert somit durch postmenopausalen Estrogenmangel bedingte Beschwerden des Genitaltrakts. Die lokale Therapie mit Estring senkt den postmenopausal erhöhten pH-Wert der Vagina.

Die konstante Abgabe von sehr geringen Mengen an Estradiol aus dem Vaginalinsert ermöglicht, dass dieses ohne zusätzliche Gabe eines Gestagens kontinuierlich angewendet werden kann, wodurch Abbruchblutungen vermieden werden können.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Das Vaginalinsert enthält in seinem Inneren ein Depot von 2 mg Estradiol, das von einer Schicht aus Silicon-Elastomer umgeben ist. Das Estradiol wird durch Diffusion durch die Silicon-Elastomerschicht in die Scheide abgegeben. So kommt es nach Einführen des Vaginalinserts initial zu einem Peak mit einer maximalen Plasmakonzentration von 200 pmol Estradiol/l, die jedoch rasch absinkt und nach 2 Tagen einen konstanten Wert von 20 bis 30 pmol/l erreicht, der über die gesamte Anwendungsdauer von 90 Tagen aufrechterhalten bleibt. Dabei werden kontinuierlich 7,5 µg Estradiol/24 Std. in die Scheide abgegeben. Die hierbei auftretenden Plasmakonzentrationen von 20 bis 30 pmol/l sind wesentlich niedriger als die prämenopausalen.

Estradiol wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert. Seine Hauptmetaboliten sind Estriol, Estron und deren Konjugate (Glukuronide, Sulfate). Estrogenmetaboliten durchlaufen einen enterohepatischen Kreislauf. Die Eliminationshalbwertszeit von Estradiol aus dem Plasma beträgt 1 bis 2 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt größtenteils im Urin in Form von Konjugaten.

Messungen zur absoluten Bioverfügbarkeit wurden nicht durchgeführt.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Estradiol ist ein physiologisches Hormon, das während des Ovarialzyklus in Mengen von maximal 100 µg/Tag produziert wird. In der Schwangerschaft wird Estradiol vornehmlich in der Plazenta gebildet und kann vor der Geburt auf Werte von bis zu 30 mg/Tag ansteigen. In der Postmenopause

sinkt die Estrogenbildung auf 5 bis 10 µg/Tag. Frauen sind also in bestimmten Lebensphasen hohen Estradiolkonzentrationen ausgesetzt, ohne dass sie an toxischen Erscheinungen leiden.

Wegen der ausgeprägten Unterschiede zwischen den Versuchstierarten untereinander sowie im Verhältnis zum Menschen besitzen tierexperimentelle Untersuchungsergebnisse mit Estrogenen und Gestagenen nur eine beschränkte Aussagekraft für die Anwendung beim Menschen.

Akute und chronische Toxizität
Die akute Toxizität von Estrogenen ist gering. Aus tierexperimentellen Studien zur Toxizität nach wiederholter Gabe von Estradiol und seiner Ester ist eine Reihe von Befunden bekannt – u. a. erhöhte Mortalität, hämatologische Störungen, Gewichtsabnahme der Gonaden, Hypophysentumoren –, die nach bisherigen Erfahrungen nicht prädikativ für die klinische Therapie sind.

Bei vaginaler Anwendung von Estring ist nicht mit systemischen Erscheinungen zu rechnen.

In Untersuchungen an Cynomolgusaffen ergaben sich keine Hinweise auf vaginale Unverträglichkeitsreaktionen bei der Anwendung des Kunststoffringes (ohne Estradiol).

Reproduktionstoxizität
Bei subkutaner oder intramuskulärer Verabreichung hatte Estradiol bereits in relativ geringer Dosierung einen embryoletalen Effekt. Bei Ratten sind embryotoxische Wirkungen (Wachstumsretardierung) beobachtet worden. Über Missbildungen des Urogenitaltraktes nach hoch dosierter Gabe von Estradiol an fetale Ratten an Tag 19 p. c. wurde ebenfalls berichtet. Nach subkutaner Gabe von Estradiol post partum entwickelten sich bei Mäusen später vaginale bzw. uterine Tumoren.
Geringe Erfahrungen mit der Anwendung von Estradiol beim Menschen während Schwangerschaft und Stillzeit ergaben bislang keine Hinweise auf Fehlbildungen.

Estring ist bei Frauen im reproduktionsfähigen Alter nicht indiziert.

Mutagenes und karzinogenes Potenzial
Die Mehrzahl der Untersuchungen zur Mutagenität von Estradiol verlief negativ. Aus einigen Tests gibt es bei Verwendung hoher Konzentrationen Hinweise auf eine Induktion von Chromosomenmutationen (Aneuploidie und strukturelle Veränderungen).

Extrakte des in Estring verwendeten Kunststoffs riefen *in vitro* bei Bakterien keine Genmutationen hervor.

Allgemein vermehrten Estradiol und seine Ester die Häufigkeit von Hypophysen- und Mammatumoren bei Ratten und Mäusen, von Nierentumoren bei Hamstern sowie urogenitalen, testikulären und lymphoiden Tumoren bei Mäusen. Mit Estradiolestern wurde tierexperimentell ebenfalls eine Promotorwirkung auf chemisch induzierte Lebertumoren gefunden.
Die Möglichkeit, dass die länger dauernde Einnahme von Estrogenen auch beim Menschen mit einem erhöhten karzinogenen Risiko einhergeht, ist in Betracht zu ziehen. Eine Vermehrung der Häufigkeit von Endometriumkarzinomen durch Estrogengabe ohne Gestagenzusatz ist heute unumstritten. Daneben kann die länger dauernde Einnahme von Estrogenen mit einem erhöhten Risiko bezüglich der Entwicklung eines malignen Tumors der Brustdrüse verbunden sein.

Bei intravaginaler Anwendung von Estring ist nicht mit systemischen Erscheinungen, also auch nicht mit einem erhöhten karzinogenen Risiko zu rechnen.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Silicon-Elastomere
Silicon-Flüssigkeit
Bariumsulfat

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackung mit 1 Vaginalinsert (N3)

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

PFIZER PHARMA GmbH
Friedrichstr. 110
10117 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

29279.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

08.05.1996 / 10.12.2004

## 10. STAND DER INFORMATION

Januar 2026

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig