

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ovestin, 0,5 mg, globulki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna globulka zawiera 0,5 mg estriolu (*Estriolum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Globulki.

Białe, owalne globulki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie objawów niedoboru estrogenów w obrębie pochwy:
 - Leczenie objawów podmiotowych zmian zanikowych pochwy spowodowanych niedoborem estrogenów u kobiet po menopauzie.
- Leczenie przed- i pooperacyjne kobiet w okresie pomenopauzalnym, poddawanych zabiegom pochwowym.
- Jako pomoc diagnostyczna w przypadku wątpliwego obrazu cytologicznego wymazu z szyjki macicy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ovestin jest produktem leczniczym zawierającym wyłącznie estrogeny, który może być stosowany u kobiet posiadających macicę oraz po usunięciu macicy.

Dawkowanie

- W przypadku zmian zanikowych dolnego odcinka dróg moczowo-płciowych:
1 globulka na dobę przez pierwsze tygodnie (maksymalnie 4 tygodnie), następnie dawkę zmniejsza się zależnie od ustępowania objawów, aż do uzyskania dawki podtrzymującej (np. 1 globulka dwa razy w tygodniu).
- Leczenie przed- i pooperacyjne u kobiet w okresie pomenopauzalnym poddawanych zabiegom pochwowym:
1 globulka na dobę przez 2 tygodnie przed zabiegiem; 1 globulka dwa razy w tygodniu przez 2 tygodnie po zabiegu.
- Pomoc diagnostyczna w przypadku wątpliwego obrazu cytologicznego wymazu z szyjki macicy:
1 globulka, co drugi dzień w tygodniu poprzedzającym pobranie następnego wymazu.

W przypadku pominięcia dawki, produkt leczniczy należy zastosować jak najszybciej chyba, że pominięcie to zostało zauważone w dniu zastosowania następnej dawki. W takim przypadku, należy pominąć zapomnianą dawkę i stosować następne według wcześniej ustalonego schematu. Nie należy stosować dwóch dawek w ciągu jednej doby.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Ovestin, globulki należy stosować dopochwowo przed udaniem się na spoczynek nocny.

Podczas rozpoczynania i kontynuowania leczenia objawów pomenopauzalnych, należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez jak najkrótszy czas (patrz również punkt 4.4).

W przypadku produktu leczniczego Ovestin, globulki, ekspozycja ogólnoustrojowa na estrogeny pozostaje w zakresie zbliżonym do prawidłowego zakresu pomenopauzalnego w przypadku stosowania produktu dwa razy w tygodniu, dlatego nie zaleca się włączania progestagenu (patrz jednak punkt 4.4).

U kobiet niestosujących HTZ lub u kobiet, które chcą zamienić obecnie stosowaną ciągłą złożoną HTZ, można rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Ovestin w każdej chwili. U kobiet stosujących ciągłą sekwencyjną HTZ można rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Ovestin tydzień po zakończeniu cyklu.

4.3 Przeciwwskazania

- Występowanie obecnie lub w przeszłości raka piersi bądź jego podejrzenie.
- Występowanie obecnie nowotworów złośliwych estrogenozależnych lub ich podejrzenie (np. rak endometrium).
- Krwawienie z dróg rodnych o nieznanym pochodzeniu.
- Nieleczona hiperplazja endometrium.
- Wcześniejsza, bądź obecnie występująca żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna).
- Stwierdzone zaburzenia krzepnięcia (np. niedobór białka C, niedobór białka S lub antytrombiny, patrz punkt 4.4).
- Występowanie kiedykolwiek zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic (np. dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego).
- Ostra choroba wątroby lub choroba wątroby w przeszłości, do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do normy.
- Nadwrażliwość na estriol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Porfiria.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- W leczeniu objawów menopauzy, HTZ powinna być stosowana wyłącznie wówczas, gdy wpływają one ujemnie na jakość życia. We wszystkich przypadkach należy co najmniej raz w roku dokonywać starannej oceny ryzyka względem korzyści wynikających z leczenia i kontynuować HTZ jedynie tak długo, jak długo korzyści przewyższają ryzyko.
- Dostępne dane dotyczące zagrożeń związanych z HTZ w leczeniu przedwczesnej menopauzy są ograniczone. Jednak ze względu na niski poziom ryzyka bezwzględnego u młodszych kobiet, stosunek korzyści do ryzyka u tych kobiet może być wyższy niż u kobiet starszych.

Badanie lekarskie/wizyty kontrolne

- Przed rozpoczęciem lub przywróceniem HTZ, powinien zostać zebrany dokładny wywiad lekarski, w tym wywiad rodzinny. Badanie fizykalne (uwzględniające miednicę i piersi) powinno opierać się na wskazówkach z wywiadu, jak również przeciwwskazaniach i środkach ostrożności. Podczas trwania leczenia zalecane są wizyty kontrolne o częstotliwości i charakterze dopasowanym do pacjentki. Kobiety powinny zostać poinformowane, jakie zmiany w obrębie piersi należy zgłosić lekarzowi lub pielęgniarkę (patrz punkt „Rak piersi”). Badania, uwzględniające odpowiednie badania obrazowe, np. mammografię, powinno wykonywać się w zgodzie z obecnie obowiązującymi praktykami badań przesiewowych, dostosowanymi do wymogów klinicznych poszczególnych pacjentek.

Stany wymagające nadzoru

- W przypadku obecności następujących stanów, ich wystąpienia w przeszłości i (lub) nasilenia podczas ciąży lub wcześniejszego leczenia hormonalnego, pacjentka powinna pozostawać pod

stałą kontrolą. Należy wziąć pod uwagę, iż w trakcie stosowania produktu leczniczego Ovestin, może dojść do nawrotu lub pogorszenia niżej wymienionych stanów:

- Mięśniak gładkokomórkowy (mięśniaki macicy) lub endometrioza
- Czynniki ryzyka wystąpienia zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (patrz poniżej)
- Czynniki ryzyka wystąpienia nowotworów estrogenozależnych np. rak piersi u krewnych pierwszego stopnia
- Nadciśnienie
- Choroby wątroby (np. gruczolak wątroby)
- Cukrzyca z lub bez zmian naczyniowych
- Kamica żółciowa
- Migrena lub (ciężki) ból głowy
- Toczeń rumieniowaty układowy
- Hiperplazja endometrium w wywiadzie (patrz poniżej)
- Padaczka
- Astma
- Otoskleroza

Wskazania do bezzwłocznego zaprzestania terapii:

Leczenie powinno zostać przerwane w przypadku wystąpienia przeciwwskazania, jak również w przypadku:

- żółtaczkę lub zaburzeń czynności wątroby
- znaczącego wzrostu ciśnienia krwi
- wystąpienia *de novo* bólu głowy o charakterze migrenowym
- ciąży

Hiperplazja endometrium i rak endometrium

- U kobiet z zachowaną macicą ryzyko wystąpienia hiperplazji i raka endometrium zwiększa się w przypadku ogólnoustrojowego stosowania estrogenów w monoterapii przez dłuższy czas.
- W przypadku stosowania produktu leczniczego Ovestin, globulki, ogólnoustrojowa ekspozycja na estrogen pozostaje w zakresie zbliżonym do prawidłowego zakresu pomenopauzalnego w przypadku stosowania produktu dwa razy w tygodniu, dlatego dodatkowe stosowanie progestagenu nie jest zalecane.
- Bezpieczeństwo endometrium w przypadku długotrwałego (dłuższego niż jeden rok) lub ponownego stosowania miejscowego estrogenu dopochwowo jest nieokreślone. Dlatego też, w przypadku ponownego zastosowania produktu, leczenie powinno być kontrolowane przynajmniej raz w roku.
- Stymulacja estrogenami stosowanymi w monoterapii może prowadzić do zmian przednowotworowych lub nowotworowych w przetrwałych ogniskach endometriozy. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania tego produktu leczniczego u kobiet po histerektomii wykonanej z powodu endometriozy, w szczególności jeśli wiadomo, że przetrwały u nich ogniska endometriozy.
- Jeżeli w dowolnym momencie leczenia wystąpi krwawienie lub plamienie, należy zdiagnozować jego przyczynę, co może obejmować wykonanie biopsji endometrium w celu wykluczenia nowotworu złośliwego endometrium.

Aby zapobiec stymulacji endometrium, dobową dawkę nie powinna przekraczać 1 aplikacji (0,5 mg estriolu), dawka ta nie powinna być stosowana dłużej niż przez kilka tygodni (**maksymalnie 4 tygodnie**). Wyniki jednego badania epidemiologicznego wykazały, że długoterminowe podawanie doustne małych dawek estriolu, może zwiększać ryzyko wystąpienia raka endometrium. Nie dotyczy to podawania dopochwowego. Ryzyko to zwiększa się wraz z czasem trwania leczenia, a zmniejsza się w ciągu roku po zaprzestaniu terapii. Zwiększone ryzyko głównie odnosi się do mniej inwazyjnych i bardziej zróżnicowanych nowotworów.

*Opisane poniżej zagrożenia są związane z **ogólnoustrojowym stosowaniem HTZ** i w mniejszym stopniu dotyczą produktu leczniczego Ovestin, globulki, w którego wypadku ogólnoustrojowa ekspozycja na estrogen pozostaje w zakresie zbliżonym do prawidłowego zakresu pomenopauzalnego*

gdy produkt ten jest stosowany dwa razy w tygodniu. Zagrożenia te należy jednak uwzględnić w przypadku długotrwałego lub wielokrotnego stosowania tego produktu leczniczego.

Rak piersi

Dane epidemiologiczne z szeroko zakrojonej metaanalizy nie wskazują na ryzyko raka piersi u kobiet bez tej choroby w wywiadzie, przyjmujących małe dawki estrogenów stosowanych dopochwowo. Nie wiadomo, czy małe dawki estrogenów stosowanych dopochwowo zwiększają prawdopodobieństwo wznowy raka piersi.

Hormonalna terapia zastępcza, a zwłaszcza terapia skojarzona estrogenowo-progestagenowa, zwiększa gęstość obrazów mammograficznych, co może niekorzystnie wpływać na możliwość wykrycia raka piersi w badaniu radiologicznym. W badaniach klinicznych wykazano, że prawdopodobieństwo wystąpienia zwiększonej gęstości mammograficznej było mniejsze u osób leczonych estriolem niż u osób leczonych innymi estrogenami.

Nie wiadomo, czy stosowanie produktu leczniczego Ovestin niesie takie samo ryzyko. W kilku badaniach typu case-control opartych na badaniach populacyjnych nie wykazano związku estriolu ze wzrostem ryzyka raka piersi, co stwierdzono w przypadku innych estrogenów. Niemniej jednak, znaczenie kliniczne tych wyników badań nie jest jeszcze potwierdzone. Dlatego też, przed rozpoczęciem stosowania HTZ, należy rozważyć korzyści z niej wynikające i ryzyko zachorowania na raka piersi.

Rak jajnika

Rak jajnika występuje znacznie rzadziej niż rak piersi.

Dane epidemiologiczne z dużej metaanalizy wskazują na nieznacznie zwiększone ryzyko wystąpienia raka jajnika u kobiet stosujących HTZ w postaci samych estrogenów **ogólnoustrojowo**, które uwidacznia się w ciągu 5 lat jej stosowania i zmniejsza się z czasem po jej zaprzestaniu.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)

Ogólnoustrojowa HTZ związana jest z 1,3 do 3-krotnym ryzykiem wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, np. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Wystąpienie powyższych epizodów jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku stosowania HTZ niż w okresie późniejszym (patrz punkt 4.8).

U pacjentek ze stwierdzoną trombofilią występuje podwyższone ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, a HTZ może dodatkowo przyczyniać się do tego ryzyka. Z tego względu HTZ jest przeciwwskazana u tych pacjentek (patrz punkt 4.3).

Ogólnie znane czynniki ryzyka występowania ŻChZZ obejmują przyjmowanie estrogenów, zaawansowany wiek, rozległy zabieg chirurgiczny, dłuższe unieruchomienie, otyłość ($WMC > 30 \text{ kg/m}^2$), ciążę lub okres poporodowy, toczeń rumieniowaty układowy (SLE) i raka. Nie ma jednoznacznego stanowiska odnośnie możliwej roli żyłaków w ŻChZZ.

Podobnie jak w przypadku wszystkich osób po zabiegach operacyjnych, należy podjąć środki, które zapobiegają wystąpieniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej po operacji. Jeśli po przeprowadzeniu planowanego zabiegu operacyjnego konieczne będzie dłuższe unieruchomienie, zaleca się tymczasowe przerwanie HTZ od 4 do 6 tygodni przed operacją. Leczenie należy wznowić dopiero po całkowitym uruchomieniu pacjentki.

Jeśli wskazaniem do stosowania produktu leczniczego Ovestin jest „terapia przed- i pooperacyjna...”, należy rozważyć profilaktyczne leczenie przeciwzakrzepowe.

Kobiety, u których w wywiadzie nie stwierdzono żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, a które mają krewnego pierwszego stopnia, u którego w młodym wieku wystąpiła zakrzepica, można poddać badaniu przesiewowemu po starannym omówieniu jego ograniczeń (podczas badań przesiewowych wykrywa się tylko część przypadków trombofilii). HTZ jest przeciwwskazana

w przypadku zidentyfikowania trombofilii, która nie jest związana z zakrzepicą u członków rodziny, lub jeśli to zaburzenie jest „poważne” (np. niedobór antytrombiny, białka S lub białka C lub kombinacja zaburzeń).

W przypadku kobiet, które stosują już **przewlekłe** leczenie przeciwzakrzepowym produktem leczniczym należy dokładnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka stosowania HTZ.

Jeżeli ŻChZZ wystąpi po wdrożeniu terapii, produkt leczniczy powinien być odstawiony. Pacjentki powinny zostać poinformowane, aby niezwłocznie skontaktowały się ze swoim lekarzem w przypadku wystąpienia potencjalnych objawów choroby zakrzepowo–zatorowej (np. bolesny obrzęk kończyny dolnej, nagły ból w klatce piersiowej, duszność).

Choroba niedokrwienna serca

HTZ wyłącznie estrogenowa

Dane z randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych nie wskazują na istnienie podwyższonego ryzyka choroby wieńcowej u kobiet po histerektomii przyjmujących estrogenową HTZ **ogólnoustrojową**.

Udar niedokrwienny

HTZ w postaci samych estrogenów **ogólnoustrojowa** związana jest z 1,5-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego. Ryzyko względne nie ulega zmianie z wiekiem lub czasem od wystąpienia menopauzy, jednak ze względu na fakt, że podstawowe ryzyko udaru jest silnie związane z wiekiem, całkowite ryzyko udaru u kobiet stosujących HTZ zwiększa się wraz z wiekiem (patrz punkt 4.8).

Inne stany

- Estrogeny mogą powodować retencję płynów, tak więc pacjentki z niewydolnością serca lub nerek powinny pozostawać pod uważną kontrolą.
- Pacjentki z występującą wcześniej hipertriglicerydemią należy uważnie monitorować w trakcie stosowania estrogenowej terapii zastępczej lub hormonalnej terapii zastępczej, ponieważ zgłaszano rzadkie przypadki znacznego zwiększenia stężenia triglicerydów w osoczu, prowadzące do zapalenia trzustki, podczas stosowania leczenia estrogenowego u kobiet z tym zaburzeniem.
- Estrogeny zwiększają stężenie globuliny wiążącej tyroksynę (ang. thyroid binding globulin, TBG), co prowadzi do zwiększenia całkowitego stężenia wolnego (niezwiązanego) hormonu tarczycy mierzonej stężeniem jodu związanego z białkami (ang. protein-bound iodine, PBI), stężenia T4 (oceniającego metodą chromatografii kolumnowej lub radioimmunologiczną) lub stężenia T3 (oceniającego metodą radioimmunologiczną). Zmniejsza się wychwyty T3 na żywicy, odzwierciedlając zwiększone stężenie TBG. Stężenia niezwiązanej T3 i T4 pozostają bez zmian. Może dochodzić do zwiększenia stężenia w osoczu innych białek wiążących, tj. globuliny wiążącej kortykosteroidy (ang. corticoid binding globulin, CBG), globuliny wiążącej hormony płciowe (ang. sex-hormone-binding globulin, SHBG), co prowadzi do zwiększenia, odpowiednio, stężenia wolnych kortykosteroidów i hormonów płciowych. Stężenia niezwiązanych lub czynnych biologicznie hormonów pozostają bez zmian. Stężenia innych białek w osoczu mogą być zwiększone (substraty układu angiotensynogen/renina, α -1-antytrypsyna, ceruloplazmina).
- HTZ nie poprawia funkcji poznawczych. Istnieją pewne dowody na zwiększenie ryzyka możliwej demencji u kobiet, które rozpoczynają stosowanie w sposób ciągły złożonej lub estrogenowej HTZ po 65 roku życia.
- Produkt leczniczy Ovestin nie jest przeznaczony do stosowania jako środek antykoncepcyjny.

Jednoczesne stosowanie leków na wirusowe zapalenie wątroby typu C

Podczas badań klinicznych z zastosowaniem terapii skojarzonej wodzian ombitaswiru + wodzian parytaprewiru + rytonawir i dazabuwirem podawanych z rybawiryną lub bez, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) sięgające wartości 5-krotnie większych niż wartość górnej

granicy normy (GGN) było istotnie częstsze u pacjentek przyjmujących leki zawierające etynyloestradiol. U kobiet przyjmujących inne estrogeny niż etynyloestradiol, takie jak estradiol, estriol i skoniugowane estrogeny, częstość występowania zwiększenia aktywności ALT była podobna jak u kobiet, które nie otrzymywały żadnych estrogenów; jednak ze względu na ograniczoną liczbę pacjentek przyjmujących te inne estrogeny, należy zachować ostrożność przy ich jednoczesnym podawaniu z wyżej wymienioną terapią skojarzoną.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W związku z dopochwową drogą podania oraz minimalnym wchłanianiem ogólnoustrojowym, jest mało prawdopodobne, aby wystąpiły jakiegokolwiek istotne klinicznie interakcje produktu leczniczego Ovestin z innymi produktami leczniczymi. Należy jednak wziąć pod uwagę interakcje z innymi stosowanymi miejscowo dopochwowo produktami leczniczymi.

Następujące interakcje opisane jako związane ze złożonymi doustnymi produktami antykoncepcyjnymi mogą również odnosić się do produktu leczniczego Ovestin.

Przemiany metaboliczne estrogenów mogą ulec nasileniu podczas równoczesnego stosowania substancji znanych jako induktory enzymów odpowiadających za metabolizm produktu leczniczego, zwłaszcza induktory enzymów cytochromu P-450, takich jak przeciwpadaczkowe produkty lecznicze (np. fenobarbital, fenytoina, karbamazepina) i produkty lecznicze stosowane w leczeniu zakażeń (np. ryfampicyna, ryfabutylna, newirapina, efawirenz).

Rytonawir i nelfinawir, znane są również jako inhibitory wykazujące silne właściwości indukujące przy równoczesnym stosowaniu ze steroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

Produkty zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) mogą pobudzać metabolizm estrogenów.

Klinicznie, zwiększenie metabolizmu estrogenów może powodować osłabienie działania oraz zmiany w profilu krwawienia macicznego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Produkt leczniczy Ovestin przeznaczony jest do stosowania wyłącznie w leczeniu kobiet po menopauzie (występującej naturalnie i jako następstwo zabiegu chirurgicznego).

Ciąża

Produkt leczniczy Ovestin jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w czasie stosowania produktu leczniczego Ovestin, leczenie należy natychmiast przerwać. Wyniki badań epidemiologicznych związanych z nieumyślną ekspozycją płodu na działanie estrogenów nie wykazują działania teratogennego ani toksycznego.

Karmienie piersią

Produkt leczniczy Ovestin jest niewskazany u kobiet w czasie laktacji. Estriol przenika do mleka ludzkiego i może zmniejszać jego ilość.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak informacji wskazujących na wpływ produktu leczniczego Ovestin na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Zgłaszano następujące działania niepożądane pochodzące z przeglądu literatury oraz ze zgłoszeń po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu:

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zatrzymanie płynów w organizmie
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Dyskomfort oraz ból piersi Pomenopauzalne plamienie z dróg rodnych Wydzielina z szyjki macicy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Podrażnienie w miejscu podania oraz świąd Objawy grypopodobne

Objawy te zazwyczaj przemijają, ale mogą również wskazywać na za dużą dawkę.

Działania charakterystyczne dla klasy produktów leczniczych związane z ogólnoustrojową HTZ
Opisane poniżej ryzyka są związane z ogólnoustrojową HTZ i w mniejszym stopniu dotyczą produktu Ovestin, globulki, w przypadku którego ogólnoustrojowa ekspozycja na estrogeny pozostaje w zakresie zbliżonym do prawidłowego zakresu pomenopauzalnego gdy produkt ten jest stosowany dwa razy w tygodniu.

Rak jajnika

Stosowanie **ogólnoustrojowej** HTZ wiąże się z nieznacznie zwiększonym ryzykiem rozpoznania raka jajnika (patrz punkt 4.4).

Metaanaliza 52 badań epidemiologicznych wykazała zwiększone ryzyko nowotworu jajnika u kobiet aktualnie stosujących ogólnoustrojową HTZ w porównaniu do kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ (RW 1,43; 95% CI 1,31-1,56). U kobiet w wieku od 50 do 54 lat stosujących HTZ przez 5 lat oznacza to 1 dodatkowy przypadek na 2000 kobiet stosujących HTZ. Wśród kobiet w wieku od 50 do 54 lat, które nie stosują HTZ, rak jajnika zostanie rozpoznany u około 2 na 2000 kobiet w ciągu 5 lat.

Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Stosowanie **ogólnoustrojowej** HTZ powoduje 1,3-3-krotne podwyższenie względnego ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, tzn. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Wystąpienie takiego zdarzenia jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku stosowania hormonalnej terapii zastępczej (patrz punkt 4.4). Przedstawiono wyniki badań WHI:

Badania WHI – Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w okresie 5 lat terapii

Zakres wieku (lata)	Częstość występowania na 1000 kobiet w grupie placebo w okresie 5 lat	Współczynnik ryzyka i 95%CI	Liczba przypadków na 1000 kobiet przyjmujących HTZ w okresie 5 lat
Wyłącznie estrogeny doustne*			
50-59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3-10)

* Badanie u kobiet po histerektomii

Ryzyko udaru niedokrwiennego

Stosowanie **ogólnoustrojowej** HTZ jest związane z prawie półtorakrotnie wyższym ryzykiem względnym udaru niedokrwiennego. Ryzyko udaru krwotocznego nie ulega zwiększeniu podczas stosowania HTZ.

Ryzyko względne nie jest zależne od wieku ani czasu trwania terapii, lecz ze względu na fakt, że ryzyko wyjściowe jest silnie zależne od wieku, ogólne ryzyko udaru u kobiet przyjmujących HTZ zwiększa się z wiekiem, patrz punkt 4.4.

Połączone badania WHI – Ryzyko udaru niedokrwiennego* w okresie 5 lat terapii

Zakres wieku (lata)	Zapadalność na 1000 kobiet w grupie placebo w okresie 5 lat	Współczynnik ryzyka i 95%CI	Liczba przypadków na 1000 kobiet przyjmujących HTZ w okresie 5 lat
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

*nie dokonano rozróżnienia pomiędzy udarem niedokrwiennym i krwotocznym.

Zgłaszano także inne działania niepożądane związane ze stosowaniem **ogólnoustrojowego** leczenia estrogenowo-progestagenowego:

- Estrogenozależne nowotwory łagodne i złośliwe, np. rak endometrium. Więcej informacji – patrz punkty 4.3 i 4.4.
- Zapalenie pęcherzyka żółciowego
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: ostuda, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, plamica naczyńniowa.
- Prawdopodobna demencja w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,

Al. Jerozolimskie 181C,

02-222 Warszawa,

tel.: 22 49-21-301,

fax: 22 49-21-309,

e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Ostra toksyczność estriolu u zwierząt jest bardzo mała. Dlatego też, przedawkowanie produktu leczniczego Ovestin przy podawaniu dopochwowym jest mało prawdopodobne. W przypadku spożycia dużej ilości estriolu mogą wystąpić nudności, wymioty i krwawienia. Brak jest specyficznego antidotum. W razie potrzeby, należy zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: naturalne i półsyntetyczne estrogeny, kod ATC: G03CA04

Mechanizm działania

Produkt leczniczy Ovestin zawiera naturalny żeński hormon płciowy – estriol. Inaczej niż w przypadku innych estrogenów, estriol działa krótkotrwale. Estriol może być stosowany jako substytut podawany w związku z zahamowaniem wytwarzania estrogenów. W przypadku zmian zanikowych dolnych dróg moczowo-płciowych estriol powoduje normalizację nabłonka dróg moczowo-płciowych i pomaga przywrócić prawidłową mikroflorę i fizjologiczne pH pochwy.

Leczenie objawów niedoboru estrogenów ze strony pochwy: estrogeny stosowane dopochwowo łagodzą objawy zmian zanikowych pochwy spowodowanych niedoborem estrogenów u kobiet w okresie pomenopauzalnym.

Informacje z badań klinicznych

- Złagodzenie objawów ze strony pochwy nastąpiło w ciągu pierwszych tygodni leczenia.
- Krwawienie z pochwy występuje bardzo rzadko podczas terapii produktem leczniczym Ovestin.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Dopochwowe podanie estriolu zapewnia optymalne działanie w miejscu podania. Estriol wchłania się także do krążenia ogólnego, o czym świadczy nagłe zwiększenie stężenia wolnego estriolu w osoczu.

Dystrybucja

Maksymalne stężenie w osoczu występuje po 1-2 godzin po podaniu. Po podaniu dopochwowym 0,5 mg estriolu, C_{max} wynosi w przybliżeniu 100 pg/ml, C_{min} wynosi w przybliżeniu 25 pg/ml oraz $C_{średnie}$ 70 pg/ml. Po trzech tygodniach dopochwowego stosowania dobowej dawki 0,5 mg estriolu, $C_{średnie}$ zmniejszyło się do 40 pg/ml.

W badaniu klinicznym, średnie stężenie w osoczu po 12 tygodniach stosowania estriolu w postaci kremu wynosiło 8,5 pg/ml [przedział międzykwartyłowy (ang. interquartile range, IQR), 3,3-24,3]. Po średnim okresie stosowania wynoszącym 21 miesięcy (IQR, 9,2-38,4) trzy razy na tydzień, średnie stężenie estriolu w surowicy w grupie pacjentów przewlekle chorych wynosiło 5,5 pg/ml (IQR,1,9-10,2).

Metabolizm

Prawie cały estriol (90%) wiąże się z albuminami, a w niewielkim stopniu z globuliną wiążącą hormony płciowe, odwrotnie niż pozostałe estrogeny. Metabolizm estriolu polega głównie na procesach koniugacji i dekonjugacji w krążeniu jelitowo-wątrobowym.

Eliminacja

Estriol jako końcowy produkt metabolizmu jest wydalany z moczem głównie w postaci skoniugowanej, a w niewielkiej części ($\pm 2\%$) z kałem, głównie w postaci nieskoniugowanej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak szczegółowych danych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Witepsol S 58

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze od 2°C do 25°C. Chronić od światła i wilgoci.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

3 blistry PVC/PE zawierające po 5 globulek w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/0407

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 kwietnia 1993 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 stycznia 2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09/2020