

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ovestin, 2 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki zawiera 2 mg estriolu (*Estriolum*).

Produkt zawiera laktozę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Białe, okrągłe, płaskie ze skośnie ściętym brzegiem, posiadające nacięcie. Każda tabletki ma wytłoczone z jednej strony oznaczenie DG nad nacięciem i cyfrę 8 pod nacięciem.

Linia podziału na tabletkie ułatwia tylko jej rozkruszenie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Hormonalna Terapia Zastępcza (HTZ) (HRT – *Hormone Replacement Therapy*) w wyniku niedoboru estrogenów u kobiet po menopauzie.
- Niepłodność w przebiegu wrogości śluzu szyjkowego.
- Leczenie przed- i pooperacyjne kobiet po menopauzie, poddawanych operacjom pochwy.
- 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 leczenia objawów niedoboru estrogenów:
4-8 mg na dobę przez pierwsze tygodnie, następnie dawkę należy stopniowo zmniejszyć. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę. W przypadku długoterminowego leczenia u kobiet z zachowaną macicą zaleca się obserwację endometrium lub alternatywnie równoczesne stosowanie progestagenu (patrz również punkt 4.4). Zazwyczaj, progestagen należy podawać przez co najmniej 12–14 dni w każdym miesiącu w 28-dniowym cyklu miesięczkowym.
O ile nie rozpoznano wcześniej endometriozy, nie zaleca się dodawania progestagenu u kobiet po histerektomii.
- Niepłodność w przebiegu wrogości śluzu szyjkowego:
Zwykle 1-2 mg na dobę, od 6 do 15 dnia cyklu miesięczkowego. Niemniej jednak, u niektórych pacjentek wystarczające jest zastosowanie dawki 1 mg na dobę, podczas gdy

u innych potrzebne są dawki do 8 mg na dobę. Dlatego też, dawkę należy zwiększać co miesiąc, aż do osiągnięcia optymalnego stanu śluzu szyjkowego.

- Przygotowanie przed- i pooperacyjne do zabiegu pochwowego u kobiet w okresie po menopauzie:
4-8 mg na dobę 2 tygodnie przed zabiegiem; 1-2 mg na dobę przez 2 tygodnie po zabiegu.
- Pomoc diagnostyczna w przypadku wątpliwego obrazu cytologicznego wymazu z szyjki macicy:
2-4 mg na dobę przez 7 dni przed pobraniem wymazu.

W przypadku pominięcia dawki, produkt leczniczy należy przyjąć jak najszybciej, jeżeli przerwa w przyjmowaniu tabletek nie jest dłuższa niż 12 godzin. Jeżeli przerwa jest dłuższa niż 12 godzin, należy pominąć zapomnianą dawkę produktu leczniczego i przyjmować następne tabletki według wcześniej ustalonego schematu.

Sposób podawania

Tabletki należy połykać, popijając niewielką ilością wody lub innego płynu, najlepiej o tej samej porze każdego dnia. Należy przestrzegać, aby całkowita dawka dobowego leku była przyjmowana jednorazowo (patrz punkt 4.4).

Przy rozpoczęciu oraz kontynuacji leczenia objawów pomenopauzalnych należy stosować najmniejsze, skuteczne dawki przez jak najkrótszy okres czasu (patrz punkt 4.4).

Kobiety niestosujące Hormonalnej Terapii Zastępczej (HTZ) lub kobiety, które chcą zmienić ciągłą złożoną HTZ, mogą rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego Ovestin w każdej chwili. Kobiety, które dokonują zmiany z sekwencyjnych produktów HTZ, powinny rozpocząć terapię produktem leczniczym Ovestin tydzień po zakończeniu cyklu.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na estriol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- 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.
- Porfiria.
- Rzadkie dziedziczne schorzenia typu nietolerancji galaktozy, niedoboru laktazy typu Lapp czy zespołu złego wchłaniania glukozy-galaktozy (patrz punkt 6.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W leczeniu objawów menopauzy, HTZ powinna być stosowana wyłącznie w przypadku kiedy wpływają one ujemnie na jakość życia. Przynajmniej raz w roku należy dokonać oceny

stosunku korzyści do ryzyka stosowania HTZ. HTZ powinna być kontynuowana tak długo, jak długo korzyści przeważają nad ryzykiem.

Dostępne dane dotyczące zagrożeń związanych z HTZ w leczeniu przedwczesnej menopauzy są ograniczone, jednak ze względu na niski poziom ryzyka bezwzględne 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 częstości i charakterze dopasowanym do pacjentki. Kobiety powinny zostać poinformowane, jakie zmiany w obrębie piersi należy zgłosić lekarzowi lub pielęgniarce (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 wystąpienia:

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

Hiperplazja endometrium i rak endometrium

Badania kliniczne wykazały, że stosowanie dobowej dawki w dawkach podzielonych oraz długoterminowe stosowanie dużych dawek estriolu może prowadzić do stymulacji endometrium. Dodatkowo, jedno badanie epidemiologiczne wykazało, że długoterminowe leczenie małymi dawkami estriolu podawanymi doustnie, może zwiększać ryzyko wystąpienia raka endometrium. Zaobserwowane ryzyko raka endometrium u kobiet stosujących wyłącznie estrogeny zwiększa się od 2 do 12 razy w porównaniu z kobietami niestosującymi estrogenów, w zależności od czasu trwania leczenia i dawki estrogenów (patrz punkt 4.8) Po zakończeniu leczenia, ryzyko może pozostać zwiększone przez co najmniej 10 lat od zakończenia leczenia.

Zwiększone ryzyko głównie odnosi się do mniej inwazyjnych i bardziej zróżnicowanych nowotworów. U kobiet z zachowaną macicą, należy zastosować następujące środki ostrożności:

- Dawkę dobową należy przyjmować jednorazowo.
- Pacjentka powinna zostać poinformowana o konieczności skontaktowania się z lekarzem, jeśli wystąpi krwawienie z pochwy. Krwawienie z pochwy występujące podczas leczenia powinno być dokładnie zbadane, włączając w to biopsję endometrium w celu wykluczenia raka endometrium.
- Podczas długoterminowego leczenia, należy wykonywać coroczne badania endometrium. Alternatywnie można dodatkowo zastosować progestagen, przez co najmniej 12-14 dni każdego miesiąca.
- Niezrównoważona stymulacja estrogenami może prowadzić do przedrakowych lub rakowych przekształceń w resztkowych ogniskach endometriozy. Dlatego, należy rozważyć dodanie progestagenów do terapii zastępczej estrogenami u kobiet po histerektomii z powodu endometriozy, jeśli wiadomo, że u pacjentek tych nadal występują resztkowe ogniska endometriozy.

Należy wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko wystąpienia raka piersi związane ze stosowaniem złożonej estrogenowo-progestagenowej HTZ, decydując się na obserwację endometrium czy podanie progestagenu. Nie ma żadnych danych wskazujących, że podawanie doustne tylko estrogenu zwiększa ryzyko wystąpienia raka piersi.

Rak piersi

Dostępne dane potwierdzają istnienie podwyższonego ryzyka raka piersi u kobiet przyjmujących złożoną HTZ estrogenowo-progestagenową lub HTZ estrogenową; ryzyko to jest zależne od czasu trwania HTZ.

Złożona terapia estrogenowo-progestagenowa

Randomizowane badanie kliniczne, z grupą kontrolną placebo (ang. *WHI, Women's Health Initiative study*) i metaanaliza prospektywnych badań epidemiologicznych potwierdzają istnienie podwyższonego ryzyka raka piersi u kobiet przyjmujących złożoną HTZ estrogenowo-progestagenową, które wykazano po około 3 (1-4) latach leczenia (patrz punkt 4.8).

Terapia estrogenowa

W badaniu WHI nie stwierdzono wzrostu ryzyka raka piersi u kobiet po histerektomii przyjmujących estrogenową HTZ. W większości badań obserwacyjnych stwierdzono niewielki wzrost ryzyka raka piersi, które jest znamienne niższe od stwierdzonego u osób przyjmujących kombinację estrogenu i progestagenu (patrz punkt 4.8).

Wyniki szeroko zakrojonej metaanalizy wykazały, że po zaprzestaniu terapii dodatkowe ryzyko z czasem maleje, a czas powrotu do poziomu początkowego zależy od czasu trwania HTZ. Jeśli HTZ trwała ponad 5 lat, ryzyko może się utrzymywać przez 10 lat lub dłużej.

HTZ, a zwłaszcza złożona terapia estrogenowo-progestagenowa, powoduje zwiększenie radiologicznej gęstości tkanki gruczołu sutkowego w obrazie mammograficznym, co może w sposób niepożądany wpływać na możliwość radiologicznego wykrycia raka piersi. Wyniki badań klinicznych wykazały, że w odróżnieniu od pozostałych estrogenów, estriol nie powoduje zwiększenia gęstości tkanki gruczołowej piersi w obrazie mammograficznym.

Nie wiadomo czy stosowanie produktu leczniczego Ovestin niesie takie samo ryzyko. W kilku badaniach epidemiologicznych, 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.

Nowotwór jajnika

Nowotwór jajnika występuje znacznie rzadziej niż nowotwór piersi. Z danych epidemiologicznych z dużej metaanalizy wynika nieznacznie zwiększone ryzyko, które uwidacznia się w ciągu 5 lat stosowania i zmniejsza się w czasie po odstawieniu tych środków u kobiet przyjmujących HTZ w postaci samych estrogenów lub skojarzenia estrogenów i progestagenów.

Z niektórych innych badań, w tym badania WHI, wynika, że stosowanie skojarzonej HTZ może wiązać się z podobnym lub nieznacznie mniejszym ryzykiem (patrz punkt 4.8). Nie wiadomo, czy długotrwałe przyjmowanie niskodawkowych estrogenów (w tym produktu leczniczego Ovestin) powoduje inne ryzyko niż pozostałe produkty lecznicze zawierające wyłącznie estrogen.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)

HTZ związana jest z 1,3 do 3-krotnym wzrostem ryzyka 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). Badania te nie dotyczyły stosowania produktu leczniczego Ovestin. Ze względu na brak danych nie jest wiadomo, czy produkt leczniczy Ovestin niesie ze sobą taki sam poziom ryzyka.

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 uznane czynniki ryzyka występowania ŻChZZ obejmują przyjmowanie estrogenów, zaawansowany wiek, rozległy zabieg chirurgiczny, dłuższe unieruchomienie, otyłość (wskaźnik masy ciała powyżej 30 kg/m²), 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 badania przesiewowego 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 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 wieńcowa

Nie istnieją dowody wynikające z kontrolowanych randomizowanych badań na ochronę przed zawałem mięśnia sercowego u kobiet z chorobą wieńcową lub bez niej, które przyjmowały złożoną HTZ estrogenowo-progestagenową lub HTZ estrogenową.

Złożona terapia estrogenowo-progestagenowa

Względne ryzyko choroby wieńcowej podczas stosowania złożonej HTZ estrogenowo-progestagenowej jest nieznacznie podwyższone. Ze względu na fakt, że podstawowe ryzyko bezwzględne choroby wieńcowej jest silnie zależne od wieku, liczba przypadków choroby wieńcowej wywołanej stosowaniem terapii estrogenowo-progestagenowej u zdrowych kobiet w wieku przedmenopauzalnym jest bardzo niska, lecz wrasta z wiekiem.

Estrogenowa HTZ

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

Udar niedokrwienny

Złożona HTZ estrogenowo-progestagenowa oraz HTZ estrogenowa zwiększa ryzyko udaru niedokrwiennego nawet półtorakrotnie. Ryzyko względne nie ulega zmianie z wiekiem lub czasem, jaki upłynął od 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).

Podwyższony poziom ALT

Podczas badań klinicznych z zastosowaniem terapii skojarzonej wodzianem ombitaswiru/wodzianem parytaprewiru/rytonawirem i dazabuwirem podawanych z rybawiryną lub bez, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) przekraczające 5-krotnie 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 na zapalenie wątroby typu C (patrz punkt 4.5).

Inne warunki

- Estrogeny mogą powodować retencję płynów, tak więc pacjentki z niewydolnością serca lub nerek powinny pozostawać pod ścisłą kontrolą.
- Estriol jest słabym inhibitorem gonadotropowym bez znaczącego działania na układ endokryny.
- 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.
- Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentek z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W praktyce klinicznej, nie stwierdzono interakcji między produktem leczniczym Ovestin, a innymi stosowanymi produktami leczniczymi. Chociaż dane są ograniczone, interakcje pomiędzy produktem leczniczym Ovestin, a innymi produktami leczniczymi mogą wystąpić. 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, ryfabutyna, newirapina i efawirenz).

Rytonawir i nelfinawir, znane są również jako silne 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, tabletki może być stosowany w leczeniu kobiet z niepłodnością w przebiegu wrogości śluzu szyjkowego. Przewiduje się, że leczenie estriolem nie spowoduje żadnych następstw po urodzeniu dziecka, ponieważ zakończy się zanim dojdzie do potencjalnej implantacji zarodka.

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 jest wydzielany z pokarmem kobiecym 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 i ból piersi

	Pomenopauzalne plamienie z dróg rodnych Wydzielina z szyjki macicy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Objawy grypopodobne

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

Inne działania niepożądane zgłaszano przy zastosowaniu terapii estrogenowo-pregestagenowej:

- Zapalenie pęcherzyka żółciowego
- Podskórne i skórne zaburzenia: ostuda, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, plamica naczyńniowa
- Prawdopodobna demencja w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 4.4)

Ryzyko raka piersi

Ryzyko raka piersi u kobiet stosujących złożoną terapię estrogenowo-progestagenową dłużej niż 5 lat jest podwyższone nawet dwukrotnie.

Podwyższone ryzyko u kobiet stosujących terapię estrogenową jest niższe od obserwowanego u kobiet stosujących złożoną terapię estrogenowo-progestagenową.

Poziom ryzyka jest zależny od czasu trwania terapii (patrz punkt 4.4).

Ryzyko całkowite oszacowane na podstawie wyników największego badania randomizowanego z grupą kontrolną przyjmującą placebo (WHI) i największej metaanalizy prospektywnych badań przedstawiono poniżej.

Największa metaanaliza prospektywnych badań epidemiologicznych

Oszacowane dodatkowe ryzyko raka piersi po 5 latach leczenia u kobiet z BMI równym 27 (kg/m²)

<i>Wiek na początku HTZ (lata)</i>	<i>Zapadalność na 1000 kobiet, które nigdy nie przyjmowały HTZ w okresie 5 lat (50-54 lata)*</i>	<i>Współczynnik ryzyka</i>	<i>Liczba przypadków na 1000 kobiet przyjmujących HTZ po 5 latach</i>
Estrogenowa HTZ			
50	13,3	1,2	2,7
Złożona HTZ estrogenowo-progestagenowa			
50	13,3	1,6	8,0

*Na podstawie wyjściowej zapadalności w Anglii w 2015 r. u kobiet z BMI równym 27 (kg/m²).

Oszacowane dodatkowe ryzyko raka piersi po 10 latach leczenia u kobiet z BMI równym 27 (kg/m²)

<i>Wiek na początku HTZ (lata)</i>	<i>Zapadalność na 1000 kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ, w okresie 10 lat (50-59 lat) *</i>	<i>Współczynnik ryzyka</i>	<i>Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ po 10 latach</i>
HTZ estrogenowa			
50	26,6	1,3	7,1
Skojarzenie estrogen-progestagen			

50	26,6	1,8	20,8
----	------	-----	------

* Na podstawie wyjściowej zapadalności w Anglii w 2015 r. u kobiet z BMI równym 27 (kg/m²).
Uwaga: Ponieważ częstość występowania raka piersi różni się w poszczególnych państwach UE, liczba dodatkowych przypadków raka piersi także będzie się proporcjonalnie zmieniać.

Amerykańskie badania WHI – ryzyko raka piersi po 5 latach terapii

Zakres wieku (lata)	Zapadalność na 1000 kobiet w grupie placebo w okresie 5 lat	Współczynnik ryzyka i 95%CI	Liczba przypadków na 1000 osób przyjmujących HTZ w okresie 5 lat (95%CI)
HTZ estrogenowa (CEE)			
50-79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6-0)*
Złożona HTZ estrogenowo-progestagenowa (CEE+MPA)‡			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)

‡Gdy analiza była ograniczona do kobiet, które przed badaniem nie przyjmowały HTZ, nie obserwowano podwyższonego ryzyka podczas pierwszych 5 lat terapii: po 5 latach ryzyko było wyższe niż u kobiet nieleczonych.

*Badanie WHI u kobiet po histerektomii, które nie wykazało wzrostu ryzyka raka piersi.

- **Ryzyko raka endometrium**

Kobiety po menopauzie z zachowaną macicą

Ryzyko raka endometrium wynosi 5 na każde 1000 kobiet z zachowaną macicą, które nie stosują HTZ. U kobiet z zachowaną macicą stosowanie wyłącznie estrogenowej HTZ nie jest zalecane, ze względu na zwiększone ryzyko raka endometrium (patrz punkt 4.4).

W zależności od długości okresu stosowania wyłącznie estrogenów i wielkości dawki estrogeny, zwiększenie ryzyka raka endometrium w badaniach epidemiologicznych różni się i wynosi od 5 do 55 dodatkowych, zdiagnozowanych przypadków na każde 1000 kobiet w wieku od 50 do 65 lat. Dodanie progestagenu do terapii wyłącznie estrogenowej przez co najmniej 12 dni w cyklu może zapobiec temu zwiększonemu ryzyku. W badaniu Million Women Study stosowanie przez pięć lat złożonej (sekwencyjnej lub ciągłej) HTZ nie powodowało zwiększenia ryzyka raka endometrium (RR 1,0; zakres – 0,8 do 1,2).

- **Nowotwór jajnika**

Stosowanie HTZ obejmującej jedynie estrogeny lub skojarzenie estrogenów z progestagenami wiąże się z nie znacznie zwiększonym ryzykiem rozpoznania nowotworu jajnika (patrz punkt 4.4). Metaanaliza 52 badań epidemiologicznych wykazała zwiększone ryzyko nowotworu jajnika u kobiet aktualnie stosujących HTZ w porównaniu do kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ (RR 1,43%, 95% PU 1,31-1,56). U kobiet w wieku od 50 do 54 lat stosowanie HTZ przez 5 lat może spowodować 1 dodatkowe rozpoznanie na 2000 stosujących. Wśród kobiet w wieku od 50 do 54 lat, które nie stosują HTZ, nowotwór jajnika zostanie rozpoznany w okresie 5 lat u 2 na 2000 kobiet.

- **Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej**

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

<i>Zakres wieku (lata)</i>	<i>Częstość występowania na 1000 kobiet w grupie placebo w okresie 5 lat</i>	<i>Współczynnik ryzyka i 95%CI</i>	<i>Liczba przypadków na 1000 kobiet przyjmujących HTZ w okresie 5 lat</i>
Wyłącznie estrogeny doustne*			
50-59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3-10)
Doustny produkt estrogenowo-progestagenowy			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

* Badanie u kobiet po histerektomii

- **Ryzyko choroby wieńcowej**
Ryzyko choroby wieńcowej jest nieznacznie podwyższone u kobiet przyjmujących HTZ estrogenowo-progestagenową w wieku powyżej 60 lat (patrz punkt 4.4).
- **Ryzyko udaru niedokrwiennego**
Stosowanie terapii estrogenowej i terapii estrogenowo-progestagenowej 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

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

*nie dokonano rozróżnienia pomiędzy udarem niedokrwiennym i krwotocznym.

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, po spożyciu kilku tabletek jednocześnie nie należy spodziewać się wystąpienia objawów toksycznych. W przypadku ostrego przedawkowania, mogą wystąpić nudności, wymioty i u kobiet krwawienie. 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, ponieważ czas pozostawania w jądrach komórek endometrium jest krótki. Estriol może być stosowany jako substytut podawany w związku z zahamowaniem wytwarzania estrogenów u kobiet w okresie menopauzalnym i dla zmniejszenia objawów menopauzalnych. Estriol jest szczególnie skuteczny w leczeniu dolegliwości związanych z układem moczowo-płciowym. W przypadku zmian zanikowych dolnego odcinka dróg moczowo-płciowych estriol powoduje normalizację nabłonka dróg moczowo – płciowych i pomaga przywrócić prawidłową mikroflorę i fizjologiczne pH pochwy. W wyniku tego zwiększa się odporność komórek nabłonka dróg moczowo-płciowych na infekcje i procesy zapalne pochwy takie jak dyspareunia, suchość w pochwie, świąd, zakażenie moczowo-płciowe, zaburzenia w oddawaniu moczu oraz łagodne nietrzymanie moczu.

Informacje z badań klinicznych

- Złagodzenie objawów związanych z menopauzą po pierwszych tygodniach leczenia.
- Krwawienie z pochwy występuje bardzo rzadko podczas terapii produktem leczniczym Ovestin.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym, estriol jest szybko i prawie całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego.

Dystrybucja

Maksymalne stężenie w surowicy krwi nieskoniugowanego estriolu występuje w ciągu 1 godziny po podaniu. Po podaniu doustnym estriolu w dawce 8 mg, C_{max} wynosi w przybliżeniu 200 ng/ml, C_{min} 20 ng/ml oraz $C_{średnie}$ 40 ng/ml.

Metabolizm

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

Eliminacja

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak szczegółowych danych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian
Skrobia ziemniaczana
Powidon
Laktoza jednowodna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze od 2°C do 30°C. Chronić od światła i wilgoci.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

30 tabletek w blistrze PVC/Al, w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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/0406

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 maja 1996 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 grudnia 2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Wrzesień 2020