

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ovestin, 2 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki zawiera 2 mg estriolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jedna tabletki zawiera ok. 88,25 mg laktozy jednowodnej.

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 tabletki 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 tylko estrogen, który może być stosowany u kobiet posiadających macicę oraz po usunięciu macicy.

Dawkowanie

Leczenie objawów niedoboru estrogenów

Zwykle 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

Zwykle 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

Zwykle 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 dobową produktu leczniczego była przyjmowana jednorazowo (patrz punkt 4.4).

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

U kobiety niestosujących HTZ lub u kobiet, które chcą zmienić ciągłą złożoną HTZ, mogą rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego Ovestin w każdej chwili. U kobiety, które dokonują zmiany z sekwencyjnych produktów HTZ, leczenie produktem leczniczym Ovestin należy rozpocząć tydzień po zakończeniu cyklu.

4.3 Przeciwwskazania

- Rozpoznanie, występowanie w przeszłości lub podejrzenie raka piersi.
- Rozpoznanie lub podejrzenie estrogenozależnych guzów złośliwych (np. rak endometrium).
- Niezdiagnozowane krwawienie z dróg rodnych.
- Nieleczona hiperplazja endometrium.
- Wcześniejsza bądź obecnie występująca żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna).
- Rozpoznane zaburzenia krzepnięcia (np. niedobór białka C, niedobór białka S lub antytrombiny, patrz punkt 4.4).
- Czynna lub niedawno przebyta choroba zakrzepowo-zatorowa tętnic (np. dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego).
- Ostra choroba wątroby lub choroba wątroby występująca w przeszłości, o ile wyniki prób wątrobowych nie wróciły do wartości prawidłowych.
- Nadwrażliwość na estriol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- 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 pomenopauzalnych, HTZ można rozpocząć tylko w przypadku występowania objawów, które niekorzystnie na jakość życia pacjentki. We wszystkich przypadkach, przynajmniej raz w roku przeprowadzić dokładną ocenę ryzyka i korzyści

wynikających z leczenia i kontynuować HTZ jedynie tak długo, jak długo korzyści przewyższają nad ryzykiem.

- 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 ponownym włączeniem HTZ, należy zebrać dokładny wywiad lekarski, w tym wywiad rodzinny. Badanie przedmiotowe (uwzględniające miednicę i piersi) powinno opierać się na informacjach zebranych podczas wywiadu, jak również przeciwwskazaniach i ostrzeżeniach dotyczących stosowania. W trakcie leczenia zaleca się przeprowadzać okresowe badania kontrolne, których częstość i charakter należy dopasować do pacjentki. Kobiety należy poinformować, jakie zmiany w obrębie piersi powinny zgłaszać lekarzowi lub pielęgniarce (patrz punkt „Rak piersi”). Badania uwzględniające odpowiednie badania obrazowe, np. mammografię, należy zgodnie z obecnie obowiązującymi zasadami wykonywania badań przesiewowych, dostosowanymi do potrzeb klinicznych poszczególnych pacjentek.

Stany wymagające szczególnej uwagi

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 tętnicze
- choroby wątroby (np. gruczolak wątroby)
- cukrzyca z lub bez zmian naczyniowych
- kamica żółciowa
- migrena lub (silny) ból głowy
- toczeń rumieniowaty układowy
- hiperplazja endometrium w wywiadzie (patrz poniżej)
- padaczka
- astma
- otoskleroza

Wskazania do natychmiastowego przerwania leczenia

Leczenie należy przerwać w przypadku stwierdzenia przeciwwskazania oraz w następujących sytuacjach:

- żółtaczką lub pogorszenie czynności wątroby
- znaczący wzrost ciśnienia tętniczego krwi
- wystąpienie *de novo* bólu głowy o charakterze migrenowym
- ciąża

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.

U kobiet z zachowaną macicą ryzyko hiperplazji i raka błony śluzowej macicy wzrasta, gdy podaje się same estrogeny przez dłuższy czas. Powyższy wzrost ryzyka raka błony śluzowej macicy u kobiet stosujących same estrogeny jest od 2 do 12 razy większy w porównaniu do kobiet niestosujących HTZ

i zależy od czasu trwania leczenia oraz dawki estrogenów (patrz punkt 4.8). Po zakończeniu leczenia podwyższone ryzyko może utrzymywać się jeszcze, przez co najmniej 10 lat.

U kobiet z zachowaną macicą dodanie progestagenu, cyklicznie, przez co najmniej 12 dni w miesiącu podczas 28-dniowego cyklu lub stosowanie ciągłej złożonej terapii estrogenowo-progestagenowej zapobiega podwyższeniu ryzyka związanego ze stosowaniem samych estrogenów w HTZ.

W pierwszych miesiącach leczenia mogą wystąpić krwawienia i plamienia. Jeśli krwawienie lub plamienie pojawia się po pewnym okresie leczenia albo utrzymuje się po zaprzestaniu leczenia, należy zbadać jego przyczynę co może wiązać się z koniecznością wykonania biopsji błony śluzowej macicy w celu wykluczenia nowotworu złośliwego tej tkanki.

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.
- 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.

Nie zrównoważona stymulacja estrogenami może prowadzić do przedrakowych lub rakowych przekształceń w resztkowych ogniskach endometriozy. Dlatego, należy rozważyć dodanie progestagenów do leczenia zastępczego estrogenami u kobiet po histerektomii z powodu endometriozy, jeśli wiadomo, że u pacjentek tych nadal występują resztkowe ogniska endometriozy.

Rak piersi

Ogólne dowody potwierdzają zwiększone ryzyko wystąpienia raka piersi u kobiet przyjmujących złożoną HTZ estrogenowo-progestagenową lub HTZ wyłącznie estrogenową; ryzyko to jest zależne od czasu stosowania HTZ.

Złożone leczenie estrogenowo-progestagenowe

Randomizowane, kontrolowane placebo badanie kliniczne Women's Health Initiative (WHI) oraz metaanaliza prospektywnych badań epidemiologicznych zgodnie potwierdzają zwiększone ryzyko wystąpienia raka piersi u kobiet przyjmujących złożoną HTZ estrogenowo-progestagenową, które staje się widoczne po około 3 (1-4) latach leczenia (patrz punkt 4.8).

Leczenie estrogenami

W badaniu WHI nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wystąpienia raka piersi u kobiet po histerektomii przyjmujących wyłącznie estrogenową HTZ. W badaniach obserwacyjnych zgłaszano głównie niewielkie zwiększenie ryzyka wystąpienia raka piersi, które jest znamienne niższe niż u kobiet stosujących estrogen w połączeniu z progestagenem (patrz punkt 4.8).

Wyniki szeroko zakrojonej metaanalizy wykazały, że po zaprzestaniu leczenia 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 złożone leczenie estrogenowo-progestagenowe, powoduje zwiększenie radiologicznej gęstości obrazów mammograficznych, co może utrudniać radiologiczne wykrycie raka piersi. Wyniki badań klinicznych wykazały, że prawdopodobieństwo zwiększenia radiologicznej gęstości obrazów mammograficznych było mniejsze u kobiet leczonych estriolem niż u kobiet leczonych innymi estrogenami.

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 ważne jest, aby omówić z pacjentką ryzyko zdiagnozowania raka piersi w porównaniu ze znanymi korzyściami płynącymi ze stosowania HTZ.

Rak jajnika

Rak jajnika występuje znacznie rzadziej niż rak piersi. Dane epidemiologiczne pochodzące z dużej metaanalizy sugerują nieznacznie zwiększone ryzyko u kobiet stosujących estrogenową HTZ lub złożoną HTZ estrogenowo-progestagenową, które ujawnia się w ciągu 5 lat stosowania i zmniejsza się z czasem po zaprzestaniu leczenia. .

Niektóre inne badania, w tym badanie WHI, sugerują, że stosowanie skojarzonej HTZ może wiązać się z podobnym lub nieznacznie mniejszym ryzykiem (patrz punkt 4.8). Nie wiadomo, czy długotrwałe przyjmowanie niskodawkowych estrogenów (takich jak Ovestin) powoduje inne ryzyko niż pozostałe produkty lecznicze zawierające wyłącznie estrogen.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)

Stosowanie HTZ jest związane z 1,3 do 3-krotnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, np. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Prawdopodobieństwo wystąpienia tego typu zdarzenia jest większe w pierwszym roku stosowania HTZ niż w późniejszym okresie (patrz punkt 4.8). Badania te nie dotyczyły stosowania produktu leczniczego Ovestin. Ze względu na brak danych nie wiadomo, czy stosowanie produktu leczniczego Ovestin niesie takie same ryzyko.

U pacjentek ze stwierdzoną trombofilią istnieje większe ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, a stosowanie HTZ może dodatkowo zwiększać to ryzyko. Z tego względu HTZ jest przeciwwskazana u tych pacjentek (patrz punkt 4.3).

Uznane czynniki ryzyka ŻChZZ to: stosowanie estrogenów, starszy wiek, duży zabieg chirurgiczny, długotrwałe unieruchomienie, otyłość ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), ciąża lub okres poporodowy, toczeń rumieniowaty układowy (ang. SLE, *systemic lupus erythematosus*) i rak. Nie ma jednoznacznego stanowiska odnośnie możliwej roli zylaków w ŻChZZ.

Podobnie jak w przypadku wszystkich pacjentów 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 „leczenie przed- i pooperacyjne...”, należy rozważyć profilaktyczne leczenie przeciwzakrzepowe.

U kobiet bez żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w wywiadzie, a które mają krewnego pierwszego stopnia, u którego w młodym wieku wystąpiła zakrzepica, można zaproponować badanie przesiewowe po starannym rozważeniu jego ograniczeń (podczas badania przesiewowego wykrywa się tylko część zaburzeń o typie skłonności do zakrzepicy).

HTZ jest przeciwwskazana, jeśli zidentyfikowano zaburzenie o typie skłonności do zakrzepicy, która inne niż zakrzepica u członków rodziny, lub jeśli to zaburzenie jest „ciężkie” (np. niedobór antytrombiny, białka S lub białka C lub kombinacja zaburzeń).

U kobiet stosujących przewlekłe leczenie przeciwzakrzepowe, należy dokładnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka stosowania HTZ.

Jeżeli ŻChZZ wystąpi po rozpoczęciu leczenia, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego. Należy poinformować pacjentki o konieczności natychmiastowego kontaktu z lekarzem w przypadku wystąpienia potencjalnych objawów choroby zakrzepowo-zatorowej (np. bolesny obrzęk kończyny dolnej, nagły ból w klatce piersiowej, duszność).

Choroba niedokrwienna serca

Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne nie dostarczyły dowodów, że stosowanie estrogenowo-progestagenowej lub estrogenowej HTZ u kobiet z chorobą wieńcową lub bez niej, chroni przed zawałem mięśnia sercowego.

Złożone leczenie estrogenowo-progestagenowe

Względne ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej podczas stosowania złożonej HTZ estrogenowo-progestagenowej jest nieznacznie podwyższone. Ponieważ wyjściowe bezwzględne ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej jest silnie uzależnione od wieku, liczba dodatkowych przypadków choroby wieńcowej spowodowanej stosowaniem estrogenowo-progestagenowej HTZ u zdrowych kobiet w wieku okołomenopauzalnym jest bardzo mała, lecz wrasta z wiekiem.

Leczenie wyłącznie estrogenami

Dane z randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych wykazały brak zwiększenia ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca u kobiet po histerektomii stosujących wyłącznie estrogenową HTZ.

Udar niedokrwienny

Stosowanie złożonej HTZ estrogenowo-progestagenowa oraz HTZ wyłącznie estrogenowej związane jest z 1,5-krotnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia udaru niedokrwinnego. Ryzyko względne nie ulega zmianie wraz z wiekiem lub czasem od wystąpienia menopauzy. Jednak w związku z tym, że ryzyko wystąpienia udaru jest silnie związane z wiekiem, całkowite ryzyko wystąpienia udaru u kobiet stosujących HTZ wzrasta wraz z wiekiem (patrz punkt 4.8).

Inne uwarunkowania

- Estrogeny mogą powodować zatrzymanie płynów, dlatego pacjentki z zaburzeniami serca lub nerek należy uważnie obserwować.
- Estriol jest słabym inhibitorem gonadotropowym bez znaczącego działania na układ endokryny.
- Kobiety z występującą wcześniej hipertriglicydemią należy uważnie monitorować w trakcie stosowania estrogenowej terapii zastępczej lub hormonalnej terapii zastępczej, ponieważ zgłaszano rzadkie przypadki znacznego zwiększenia stężenia triglicydów w osoczu, prowadzące do zapalenia trzustki, podczas stosowania leczenia estrogenowego u kobiet z tym zaburzeniem.
- Egzogenne estrogeny mogą wywoływać lub nasilać objawy dziedzicznego i nabytego obrzęku naczynioruchowego.
- 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 (ocenianego metodą chromatografii kolumnowej lub radioimmunologiczną) lub stężenia T3 (ocenianego 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.
- Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentek z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Podwyższony poziom AIAT

Podczas badań klinicznych z zastosowaniem schematu leczenia skojarzonego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) za pomocą ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru z dazabuwirem lub bez dazabuwiru, zwiększenie aktywności AIAT ponad 5-krotnie przekraczających górną granicę normy (GGN) występowało istotnie częściej u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Ponadto, również u pacjentek leczonych glekaprewirem/pibrentaswirem, zwiększenie aktywności AIAT obserwowano u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. U kobiet przyjmujących produkty lecznicze zawierające estrogeny inne niż etynyloestradiol, takie jak estradiol, odsetek zwiększenia aktywności AIAT był podobny, jak u kobiet nieprzyjmujących żadnych estrogenów. Jednakże ze względu na ograniczoną liczbę kobiet przyjmujących te inne estrogeny należy zachować ostrożność podczas ich jednoczesnego podawania ze schematem leczenia skojarzonego za pomocą ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru z dazabuwirem lub bez dazabuwiru oraz ze schematem leczenia za pomocą glekaprewiru/pibrentaswiru (patrz punkt 4.5).

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.

Metabolizm estrogenów może ulec nasileniu podczas równoczesnego stosowania substancji indukujących działanie enzymów metabolizujących produkty lecznicze, zwłaszcza enzymów cytochromu P-450, takich jak: produkty lecznicze przeciwpadaczkowe (np. fenobarbital, fenytoina, karbamazepina), i produkty lecznicze stosowane w leczeniu zakażeń (np. ryfampicyna, ryfabutyna, newirapina i efawirenz).

Rytonawir i nelfinawir, chociaż znane są jako silne inhibitory, wykazują silne właściwości indukujące przy jednoczesnym stosowaniu z hormonami steroidowymi.

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

Z klinicznego punktu widzenia, zwiększenie metabolizmu estrogenów może powodować osłabienie ich działania oraz zmiany w profilu krwawienia z macicy.

Wpływ estrogenowej HTZ na inne produkty lecznicze

Wykazano, że jednoczesne stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających estrogeny prowadzi do istotnego zmniejszenia stężenia lamotryginy w osoczu na skutek indukcji glukuronidacji lamotryginy. Może to zmniejszać kontrolę napadów drgawkowych. Mimo że nie badano potencjalnych interakcji pomiędzy hormonalną terapią zastępczą a lamotryginą, należy brać pod uwagę wystąpienie podobnych interakcji, prowadzących do zmniejszenia kontroli napadów drgawkowych u kobiet przyjmujących oba produkty lecznicze jednocześnie.

Pozostałe interakcje

Podczas badań klinicznych z zastosowaniem schematu leczenia skojarzonego zakażenia HCV za pomocą ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru z dazabuwirem lub bez dazabuwiru, zwiększenie aktywności AIAT ponad 5-krotnie przekraczających górną granicę normy (GGN) występowało istotnie częściej u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. U kobiet przyjmujących produkty lecznicze zawierające

estrogeny inne niż etynyloestradiol, takie jak estradiol, odsetek zwiększenia aktywności AlAT był podobny jak u kobiet nieprzyjmujących żadnych estrogenów. Jednakże ze względu na ograniczoną liczbę kobiet przyjmujących te inne estrogeny należy zachować ostrożność podczas ich jednoczesnego podawania ze schematem leczenia skojarzonego za pomocą ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru z dazabuwirem lub bez dazabuwiru jak również ze schematem leczenia za pomocą glekaprewiru/pibrentaswiru (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt leczniczy Ovestin jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet w ciąży. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w czasie stosowania produktu leczniczego Ovestin, leczenie należy natychmiast przerwać. Wyniki większości dotychczasowych badań epidemiologicznych dotyczących nieumyślnej ekspozycji płodu na działanie estrogenów nie wskazują na działanie teratogenne ani toksyczne na płód.

Karmienie piersią

Produkt leczniczy Ovestin nie jest wskazany do stosowania w okresie karmienia piersią. Estriol przenika do mleka ludzkiego i może zmniejszać jego ilość.

Płodność

Produkt leczniczy Ovestin 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.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak informacji wskazujących na wpływ produktu leczniczego Ovestin na zdolność prowadzenia pojazdów i 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 zgłaszane w związku ze stosowaniem leczenia estrogenowo-progestagenowego:

- Zapalenie pęcherzyka żółciowego
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: ostuda, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, plamica naczyniowa
- Prawdopodobna demencja w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 4.4)

Ryzyko raka piersi

- Zgłoszono 2-krotnie zwiększone ryzyko rozpoznania raka piersi u kobiet stosujących złożone leczenie estrogenowo-progestagenowe dłużej niż 5 lat.

- Zwiększenie ryzyka u kobiet stosujących leczenie wyłącznie estrogenowe jest mniejsze od niż w przypadku kobiet stosujących złożone leczenie estrogenowo-progestagenowe.
- Poziom ryzyka zależy od czasu trwania leczenia (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)

Wiek na początku HTZ (lata)	Zapadalność na 1000 kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ w okresie 5 lat (50-54 lata)*	Współczynnik ryzyka	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ po 5 latach
Wyłącznie estrogenowa HTZ			
50	13,3	1,2	2,7
Złożona estrogenowo-progestagenowa HTZ			
50	13,3	1,6	8,0

*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.

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

Wiek na początku HTZ (lata)	Zapadalność na 1000 kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ, w okresie 10 lat (50–59 lat) *	Współczynnik ryzyka	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ po 10 latach
Wyłącznie estrogenowa HTZ			
50	26,6	1,3	7,1
Złożona estrogenowo-progestagenowa HTZ			
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 – dodatkowe ryzyko wystąpienia raka piersi po 5 latach stosowania

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

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

‡W przypadku ograniczenia analizy do kobiet, które nie przyjmowały HTZ przed badaniem, nie obserwowano zwiększonego ryzyka podczas pierwszych 5 lat leczenia: po 5 latach ryzyko było większe niż u kobiet nieleczonych.

Ryzyko raka endometrium

Kobiety po menopauzie z zachowaną macicą

U kobiet z zachowaną macicą niestosujących HTZ, ryzyko wystąpienia raka endometrium wynosi 5 na każde 1000 kobiet.

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 czasu stosowania wyłącznie estrogenów i dawki estrogenu, zwiększenie ryzyka wystąpienia 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.

Włączenie progestagenu do leczenia wyłącznie estrogenami przez przynajmniej 12 dni w cyklu może zapobiec wzrostowi tego ryzyka. W badaniu Million Women Study stosowanie przez pięć lat złożonej (sekwencyjnej lub ciągłej) HTZ nie zwiększyło ryzyka raka endometrium [RR 1,0 (0,8 do 1,2)].

Rak jajnika

Stosowanie wyłącznie estrogenowej HTZ lub złożonej estrogenowo-progestagenowej 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 HTZ w porównaniu do kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ (RW 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, rak jajnika zostanie rozpoznany w okresie 5 lat u 2 na 2000 kobiet.

Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Stosowanie HTZ powoduje 1,3 - 3-krotne zwiększenie względnego ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), 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 – dodatkowe ryzyko ŻChZZ po 5 latach stosowania HTZ

Zakres wieku (lata)	Przypadki na 1000 kobiet w ramieniu placebo w okresie 5 lat	Współczynnik ryzyka i 95% CI	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ w okresie 5 lat
Wyłącznie estrogeny doustne*			
50-59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3-10)
Złożona, doustna estrogenowo-progestagenowa HTZ			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

* Badanie u kobiet po histerektomii

Ryzyko choroby wieńcowej

U kobiet w wieku powyżej 60 lat stosujących HTZ estrogenowo-progestagenową, ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej jest nieznacznie podwyższone (patrz punkt 4.4).

Ryzyko udaru niedokrwiennego

Stosowanie estrogenowej i złożonej estrogenowo-progestagenowej HTZ jest związane z 1,5-krotnym zwiększeniem względnego ryzyka udaru niedokrwiennego. Ryzyko udaru krwotocznego nie jest zwiększone podczas stosowania HTZ.

Względne ryzyko nie zależy od wieku czy czasu stosowania HTZ. Jednakże ryzyko wyjściowe jest silnie zależne od wieku. Całkowite ryzyko wystąpienia udaru u kobiet stosujących HTZ zwiększa się z wiekiem, patrz punkt 4.4.

Połączone badania WHI – dodatkowe ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego* po 5 lat stosowania HTZ

Zakres wieku (lata)	Przypadki na 1000 kobiet w ramieniu placebo w okresie 5 lat	Współczynnik ryzyka i 95% CI	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ w okresie 5 lat
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

*nie dokonano rozróżnienia pomiędzy udarem niedokrwinnym 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, faks: 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Toksyczność ostra estriolu u zwierząt jest bardzo mała. Dlatego po przyjęciu 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 osiągnęto podczas kilku pierwszych tygodni leczenia.
- Krwawienie z pochwy występuje bardzo rzadko podczas leczenia 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 dekonjugacji 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

Blister PVC/Al, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 30 tabletek.

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