

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ovestin, 0,5 mg, globulki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna globulka zawiera 0,5 mg estriolu.

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.
- 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

- 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 następną 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 stosowania produktów leczniczych zawierających estrogeny do stosowania dopochwowego, ekspozycja ogólnoustrojowa na estrogen pozostaje w **zakresie** prawidłowym dla okresu pomenopauzalnego, 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

- Rozpoznanie, występowanie w przeszłości lub podejrzenie raka piersi.
- Rozpoznanie lub podejrzenie estrogenozależnych nowotworów 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.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- W leczeniu objawów pomenopauzalnych, HTZ można rozpocząć tylko w przypadku występowania objawów, które niekorzystnie wpływają na jakość życia pacjentki. We wszystkich przypadkach, przynajmniej raz w roku należy przeprowadzić dokładną ocenę ryzyka i 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 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 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 dostosować 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 wykonywać 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
 - tocień rumieniowaty układu
 - 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:

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

Hiperplazja 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 produktów leczniczych zawierających estrogen do stosowania dopochwowego, ogólnoustrojowa ekspozycja na estrogen pozostaje w zakresie prawidłowym dla okresu pomenopauzalnego, dlatego nie zaleca się dodatkowego włączenia progestagenu.
- Bezpieczeństwo endometrium w przypadku długotrwałego (dłuższego niż jeden rok) lub ponownego stosowania miejscowego estrogenu dopochwowo jest nieokreślone. Dlatego, w przypadku ponownego zastosowania produktu leczniczego, leczenie należy weryfikować co najmniej raz w roku.
- Niezrównoważona stymulacja estrogenami 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 rozpoznano u nich przetrwałe ogniska endometriozy.
- Jeżeli w dowolnym momencie leczenia wystąpi krwawienie lub plamienie, należy zdiagnozować jego przyczynę. Może to oznaczać konieczność wykonania 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 zakończeniu leczenia. 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 produktów leczniczych zawierających estrogen do stosowania dopochwowego, gdzie ogólnoustrojowa ekspozycja na estrogen pozostaje w zakresie prawidłowym dla okresu pomenopauzalnego. Zagrożenia te należy jednak uwzględnić w przypadku długotrwałego lub wielokrotnego stosowania tego produktu leczniczego.*

Rak piersi

Dane epidemiologiczne z dużej metaanalizy nie wskazują na ryzyko raka piersi u kobiet bez raka piersi 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.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)

Stosowanie **ogólnoustrojowej HTZ** jest związane z 1,3 do 3-krotnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych, 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).

U pacjentek ze stwierdzoną trombofilią istnieje większe ryzyko wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych, 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 kg/m²), ciąża lub okres poporodowy, toczeń rumieniowaty układowy (ang. *systemic lupus erythematosus*, SLE) i rak. Nie ma jednoznacznego stanowiska odnośnie możliwej roli żyłaków w ŻChZZ.

Podobnie jak w przypadku wszystkich pacjentów po zabiegach operacyjnych, należy podjąć środki, które zapobiegają wystąpieniu żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych 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.

U kobiet bez żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych 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 badań przesiewowych wykrywa się tylko część zaburzeń o typie skłonności do zakrzepicy).

HTZ jest przeciwwskazana, jeśli zidentyfikowano zaburzenie o typie skłonności do zakrzepicy, 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

Leczenie wyłącznie estrogenami

Dane z randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych wykazały brak zwiększenia ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca u kobiet po histerektomii stosujących **ogólnoustrojowe** leczenie wyłącznie estrogenami.

Udar niedokrwienny

Ogólnoustrojowe leczenie wyłącznie estrogenami związane jest z 1,5-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego. 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.
- 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 triglicerydów 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 mierzonego 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.

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 produktu leczniczego Ovestin oraz niewielkim wchłanianiem ogólnoustrojowym, jest mało prawdopodobne, aby wystąpiły jakiegokolwiek istotne klinicznie interakcje tego produktu leczniczego 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.

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, 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.

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

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 ogólnoustrojowym stosowaniem HTZ i w mniejszym stopniu dotyczą produktów leczniczych zawierających estrogen do stosowania dopochwowego, gdzie ogólnoustrojowa ekspozycja na estrogen pozostaje w zakresie prawidłowym dla zakresu pomenopauzalnego.

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 żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Stosowanie **ogólnoustrojowej** HTZ powoduje 1,3-3-krotne zwiększenie względnego ryzyka wystąpienia żylnej 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 wystąpienia 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
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 1,5-krotnym zwiększeniem względnego ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego. Ryzyko udaru niedokrwiennego 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 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
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, 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 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