

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ovestin, 1 mg/g, krem dopochwowy

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 gram kremu zawiera 1 mg estriolu (*Estriolum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krem dopochwowy.

Homogeniczny, jednorodny, w kolorze białym do prawie białego i kremowej konsystencji.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Hormonalna Terapia Zastępcza (HTZ) (*ang. HRT – Hormone Replacement Therapy*) dla zmian zanikowych dolnego odcinka dróg moczowo-płciowych, wywołanych niedoborem estrogenów.
- Leczenie przed- i pooperacyjne kobiet w okresie pomenopauzalnym, poddawanych zabiegom pochwowym.
- Jako pomoc diagnostyczna w przypadku wątpliwego obrazu cytologicznego wymazu z szyjki macicy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

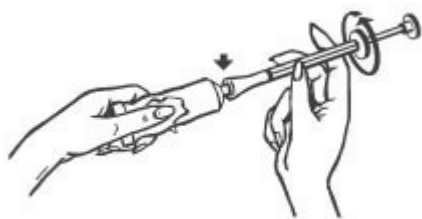
- W przypadku zmian zanikowych dolnego odcinka dróg moczowo-płciowych:
1 aplikacja na dobę przez pierwsze tygodnie, następnie dawkę zmniejsza się zależnie od ustępowania objawów, aż do uzyskania dawki podtrzymującej (np. 1 aplikacja dwa razy w tygodniu).
- Leczenie przed- i pooperacyjne u kobiet w okresie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

Produkt leczniczy Ovestin krem należy stosować dopochwowo kalibrowanym aplikatorem przed udaniem się na spoczynek nocny.

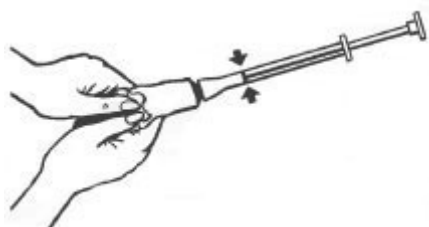
1 aplikacja (aplikator napełniony do znaku w kształcie okręgu) zawiera 0,5 mg kremu, co stanowi 0,5 mg estriolu.

Instrukcja użycia dla pacjenta

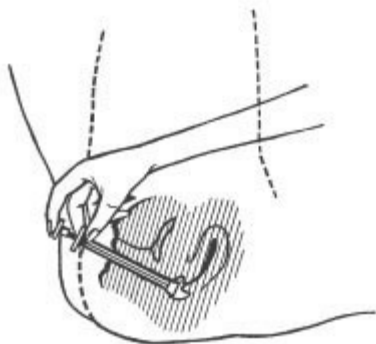
1. Należy zdjąć kapturek z tuby, odwrócić i otworzyć tubę ostrym końcem.
2. Wkręcić aplikator na tubę.



3. Wycisnąć krem do aplikatora aż poczujemy opór tłoczka



4. Odkręcić aplikator z tuby i nałożyć kapturek na tubę
5. W pozycji leżącej umieścić końcówkę aplikatora z kremem głęboko w pochwie.
6. Powoli wycisnąć całą zawartość kremu z aplikatora do pochwy za pomocą tłoczka.



Po użyciu należy wyjąć tłoczek z aplikatora i dokładnie umyć obie części w ciepłej wodzie z mydłem. Nie należy używać detergentów. Po umyciu obie części należy dobrze wypłukać.
NIE WKŁADAĆ APLIKATORA DO GORĄCEJ LUB WRZĄCEJ WODY.

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

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

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

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na estriol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu Ovestin krem.
- 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 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.

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 ryzyka i korzyści 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 bezwzględnego u młodszych kobiet, stosunek korzyści do ryzyka u tych kobiet może być wyższy niż u kobiet starszych.

Badanie lekarskie/wizyty kontrolne

- Przed rozpoczęciem lub przywróceniem HTZ, powinien zostać zebrany dokładny wywiad lekarski, w tym 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 skriningu, 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 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

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. Wyniki jednego badania epidemiologicznego wykazały, że długoterminowe podawanie doustnych małych dawek estriolu, może zwiększać ryzyko wystąpienia raka endometrium. Nie dotyczy to podawania dopochwowego. Ryzyko to zwiększa się wraz z czasem trwania leczenia, a zmniejsza się w ciągu roku po zaprzestaniu terapii. Zwiększone ryzyko głównie odnosi się do mniej inwazyjnych i bardziej zróżnicowanych nowotworów. Krwawienia z pochwy występujące podczas leczenia powinny być dokładnie zbadane. Pacjentka powinna zostać poinformowana o konieczności skontaktowania się z lekarzem, jeśli wystąpi krwawienie z pochwy.

Rak piersi

- HTZ może powodować zwiększenie gęstości tkanki gruczołu sutkowego w obrazie mammograficznym, co może utrudniać radiologiczne wykrycie raka piersi. Wyniki badań klinicznych wykazały, że w odróżnieniu od pozostałych estrogenów, estriol nie powoduje zwiększenia gęstości tkanki gruczołowej piersi w obrazie mammograficznym.
- Dostępne dane wskazują na istnienie podwyższonego ryzyka raka piersi u kobiet przyjmujących złożoną HTZ estrogenowo-progestagenową i prawdopodobnie również HTZ estrogenową; ryzyko to jest zależne od czasu trwania HTZ.

Złożona terapia estrogenowo-progestagenowa:

- Randomizowane badanie kliniczne, kontrolowane placebo (Women's Health Initiative study (WHI)) i badania epidemiologiczne potwierdzają istnienie podwyższonego ryzyka raka piersi u kobiet przyjmujących złożoną HTZ estrogenowo-progestagenową, które wykazano po około 3 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).

Wzrost ryzyka staje się widoczny w okresie kilku lat leczenia, lecz wraca do stanu wyjściowego w ciągu kilku (maksymalnie 5) lat od zakończenia terapii.

- Nie wiadomo czy stosowanie produktu Ovestin niesie takie samo ryzyko. W ostatnim badaniu epidemiologicznym, dotyczącym 3345 kobiet z zaawansowanym rakiem piersi i 3454 kobiet zdrowych, 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. Długotrwałe (przynajmniej 5-10 lat) przyjmowanie HTZ zawierającej wyłącznie estrogen powoduje niewielkie zwiększenie ryzyka raka jajnika (patrz punkt 4.8). Niektóre badania, w tym badanie Women's Health Initiative

(WHI), wskazują, że długotrwałe przyjmowanie złożonej HTZ może powodować podobne lub nieco niższe ryzyko (patrz punkt 4.8). Nie wiadomo, czy długotrwałe przyjmowanie niskodawkowych estrogenów (w tym produktu leczniczego Ovestin) powoduje inne ryzyko niż pozostałe produkty zawierające wyłącznie estrogen.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)

- HTZ związana jest z 1,3 do 3-krotnym ryzykiem wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych, 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 Ovestin. Ze względu na brak danych nie wiadomo, czy produkt Ovestin niesie ze sobą taki sam poziom ryzyka.
- U pacjentek ze stwierdzoną trombofilią występuje podwyższone ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych, 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 ŻChZZ obejmują przyjmowanie estrogenów, zaawansowany wiek, duży zabieg chirurgiczny, dłuższe unieruchomienie, otyłość ($WMC > 30 \text{ kg/m}^2$), ciążę/okres poporodowy oraz 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 żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych po operacji. Jeśli po przeprowadzeniu elektywnego 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 Ovestin jest „terapia przed- i pooperacyjna....”, należy rozważyć profilaktyczne leczenie przeciwzakrzepowe.
- Kobiety u których w wywiadzie nie stwierdzono żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych, a które mają krewnego pierwszego stopnia, u którego w młodym wieku wystąpiła zakrzepica, można poddać skринingowi po starannym omówieniu jego ograniczeń (podczas skринingu 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 lekiem przeciwzakrzepowym należy dokładnie rozważyć bilans korzyści i ryzyka stosowania HTZ.
- Jeżeli ŻChZZ wystąpi po wdrożeniu terapii, produkt powinien być odstawiony. Pacjentki powinny zostać poinformowane, aby niezwłocznie skontaktowały się ze swoim lekarzem w przypadku wystąpienia potencjalnych objawów choroby zakrzepowo-zatorowej (np. bolesny obrzęk kończyny dolnej, nagły ból w klatce piersiowej, duszność).

Choroba niedokrwienna serca

- 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).

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 endokrynowy.
- 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 Ovestin krem zawiera alkohol cetylowy oraz alkohol stearylowy. Składniki te mogą powodować miejscowe reakcje skórne (np. kontaktowe zapalenie skóry).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

W praktyce klinicznej, nie stwierdzono interakcji między produktem Ovestin a innymi stosowanymi produktami leczniczymi. Chociaż dane są ograniczone, interakcje pomiędzy produktem Ovestin a innymi produktami leczniczymi mogą wystąpić. Interakcje opisane jako związane ze złożonymi doustnymi produktami antykoncepcyjnymi mogą również odnosić się do produktu Ovestin.

Przemiany metaboliczne estrogenów mogą ulec zwiększeniu podczas równoczesnego stosowania substancji znanych jako induktory enzymów odpowiadających za metabolizm leku, zwłaszcza induktory enzymów cytochromu P-450, takich jak leki przeciwpadaczkowe (np. pochodne hydantoiny, barbiturany, karbamazepina), leki stosowane w leczeniu zakażeń (np. gryzeofulwina, ryfamycyna, leki przeciwretrowirusowe newirapina i efawirenz) oraz produkty zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

Rytonawir i nelfinawir, znane również jako silne inhibitory kontrastowo wykazujące indukujące właściwości przy równoczesnym stosowaniu ze sterydami.

Klinicznie, zwiększenie metabolizmu estrogenów może powodować zmniejszenie skuteczności działania produktu Ovestin oraz zmiany w profilu krwawienia macicznego.

Estriol może nasilać farmakologiczne działanie kortykosteroidów, sukcyntylocholiny, teofiliny i troleandomycyny.

4.6 Ciąża i laktacja

Ovestin jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w czasie stosowania produktu Ovestin, leczenie należy natychmiast przerwać. Wyniki badań epidemiologicznych

związanych z nieumyślną ekspozycją płodu na działanie estrogenów nie wykazują działania teratogenne ani toksyczne.

Ovestin nie jest wskazany u kobiet w czasie laktacji. Estriol jest wydzielany z pokarmem kobiecym i może zmniejszać jego ilość.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Jak wiadomo, produkt Ovestin nie wpływa na zdolność kierowania pojazdami i koncentrację.

4.8 Działania niepożądane

Z literatury oraz z monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego, raportowano poniższe działania niepożądane:

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane ¹
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Podrażnienie w miejscu podania oraz świąd
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Dyskomfort oraz ból piersi

¹ MedDRA wersja 9.1

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

Inne działania niepożądane raportowano przy zastosowaniu terapii estrogenowej i złożonej terapii estrogenowo-pregestagenowej.

- Estrogenozależne nowotwory łagodne i złośliwe, np. rak endometrium. Więcej informacji – patrz punkty 4.3 i 4.4.
- Zapalenie pęcherzyka żółciowego.
- Podskórne i skórne zaburzenia: ostuda, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, plamica naczyniowa.
- 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 znamienne niższe od obserwowanego u kobiet stosujących złożoną terapię estrogenowo-progestagenową.
- Poziom ryzyka jest zależny od czasu trwania terapii (patrz punkt 4.4).
- Przedstawiono wyniki największego randomizowanego badania klinicznego z kontrolą placebo (badanie WHI) i największego badania epidemiologicznego (MWS).

Badanie Million Women – szacunkowe dodatkowe ryzyko raka piersi po 5 latach terapii

Zakres wieku (lata)	Liczba przypadków na 1000 kobiet, które nigdy nie przyjmowały HTZ w okresie 5 lat*	Współczynnik ryzyka [#]	Liczba przypadków na 1000 kobiet przyjmujących HTZ w okresie 5 lat (95%CI)
Estrogenowa HTZ			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Złożona HTZ estrogenowo-progestagenowa			

50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
-------	------	-----	---------

#Ogólny współczynnik ryzyka. Współczynnik ryzyka nie jest stały, lecz ulega zwiększeniu wraz z czasem trwania terapii.

* Zaczepnięto z podstawowych wskaźników częstości występowania w krajach rozwiniętych.

Amerykańskie badania WHI – ryzyko raka piersi po 5 latach 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 osób przyjmujących HTZ w okresie 5 lat (95%CI)</i>
HTZ estrogenowa (CEE)			
50-79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6-0) *
Złożona HTZ estrogenowo-progestagenowa (CEE+MPA)‡			
50-79	14	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.

• Rak jajnika

Długotrwałe przyjmowanie HTZ estrogenowej i złożonej HTZ estrogenowo-progestagenowej wiąże się z niewielkim wzrostem ryzyka wystąpienia raka jajnika. W badaniu Million Women po 5 latach przyjmowania HTZ wystąpił 1 przypadek na 2500 kobiet.

• Ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej

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

Badania WHI – Ryzyko żylnej 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>
Wylącznie 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 niedokrwienne

Stosowanie terapii estrogenowej i terapii estrogenowo-progestagenowej jest związane z prawie półtorakrotnie wyższym ryzykiem względnym udaru niedokrwienne. 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 niedokrwienne* 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 niedokrwinnym i krwotocznym.

4.9 Przedawkowanie

Ostra toksyczność estriolu u zwierząt jest bardzo mała. Dlatego też, przedawkowanie produktu 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: G03 CA 04

Produkt 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 dla utraty produkcji 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 dolnych 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 Ovestin.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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. 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.

Prawie cały estriol (90%) wiąże się z albuminami, a w niewielkim stopniu z globuliną wiążącą hormony płciowe, w odróżnieniu od innych estrogenów. Metabolizm estriolu polega głównie na procesach koniugacji i dekonjugacji w krążeniu jelitowo-wątrobowym. Estriol jako końcowy produkt metaboliczny 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

Oktylododekanol
Cetylu palmitynian
Glicerol
Cetylowy alkohol
Stearylowy alkohol
Polisorbat 60
Stearynian sorbitanu
Kwas mlekowy
Chloroheksydydy dichlorowodorek
Sodu wodorotlenek
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze od 2°C do 30°C. Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

15 g kremu, w tubie aluminiowej z plastikową zakrętką i z aplikatorem, w tekturowym pudełku.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Nie dotyczy.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Organon Irlandia Ltd., Drynam Road Swords, P.O. Box 2857 Co. Dublin, Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/0408

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

11.10.1993; 11.12.2008

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**