

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ovestin 1 mg/g emätinemuksiovoide

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Emätinemuksiovoide sisältää estriolia 1 mg/g.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Emätinemuksiovoide

Homogeeninen, pehmeä, valkoinen tai melkein valkoinen massa.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

- **Estrogeenin puutteesta johtuvien emätinoireiden hoitoon:**
- Estrogeenin puutteesta johtuvan emättimen atrofian oireiden hoito postmenopausaalisilla naisilla.
- Emätinleikkausten esi- ja jälkihoito postmenopausaalisilla naisilla.
- Epäselvän atrofisen irtosolunäytteen diagnostinen selvittely.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Ovestin on pelkkää estrogeenia sisältävä tuote, jota voidaan antaa sekä naisille, joilla on kohtu tallella, että naisille, joilla ei ole kohtua.

##### Annostus

- Estrogeenin puutteesta johtuvien emätinoireiden hoitoon:
  - 1 applikaatio/vrk ensimmäisten viikkojen ajan (enintään 4 viikkoa), jonka jälkeen annostusta pienennetään asteittain oireiden lievittymisen myötä, kunnes ylläpitoannostus (esim. 1 applikaatio kahdesti viikossa) saavutetaan.
- Emätinleikkausten esi- ja jälkihoitoon postmenopausaalisilla naisilla:
  - 1 applikaatio/vrk 2 viikon ajan ennen leikkausta ja 1 applikaatio kahdesti viikossa 2 viikon ajan leikkauksen jälkeen.
- Epäselvän atrofisen irtosolunäytteen diagnostiseen selvittelyyn:
  - 1 applikaatio joka toinen päivä seuraavaa irtosolunäytettä edeltävän viikon aikana.

Unohtunut annos on otettava heti kun unohdus todetaan, paitsi jos annoksen unohtuminen huomataan vasta samana päivänä, kun seuraava annos tulisi ottaa. Jälkimmäisessä tilanteessa unohtunut annos jätetään väliin ja säännöllistä annosteluohjelmaa jatketaan. Samana päivänä ei saa koskaan ottaa kahta annosta.

##### Antotapa

Ovestin-emätinemuksiovoide viedään kalibroidulla asettimella emättimeen illalla ennen nukkumaanmenoa.

1 applikaatio (asetin täytetään punaiseen merkkiuraan asti, noin 1,5 cm) sisältää 0,5 g Ovestin-emätinemuksiovoidetta, mikä vastaa 0,5 mg estriolia. Ks. tarkemmat käyttöohjeet potilaalle kohdasta 6.6.

Postmenopausaalisten oireiden hoidon aloituksessa ja jatkohoidossa pitää käyttää pienintä tehokasta annosta mahdollisimman lyhyen aikaa (ks. myös kohta 4.4).

Ovestin-emätinemuksiovoiteella kahdesti viikossa annettavassa hoidossa systeeminen estriolialtistus pysyy selvästi normaalilla postmenopausaalilla vaihteluvälillä, joten hoitoon ei suositella progestiinilisiä (ks. kuitenkin kohta 4.4).

Naisilla, jotka eivät käytä hormonikorvaushoitoa tai niillä naisilla, jotka siirtyvät jatkuvasta yhdistelmähormonikorvaushoitovalmisteista, Ovestin-hoito voidaan aloittaa minä päivänä tahansa. Niillä naisilla, jotka siirtyvät syklisestä hormonikorvaushoidosta, tulee Ovestin-hoito aloittaa yksi viikko syklin päättymisen jälkeen.

### 4.3 Vasta-aiheet

- Todettu tai sairastettu rintasyöpä tai sen epäily
- Todetut estrogeenista riippuvat pahanlaatuiset kasvaimet tai niiden epäily (esim. kohdun limakalvon syöpä)
- Diagnoisoimaton sukuelinverenvuoto.
- Hoitamaton endometriumhyperplasia
- Parhaillaan sairastettava tai aiempi laskimotromboembolia (syvä laskimotukos, keuhkoembolia)
- Tiedossa olevat trombofiliset häiriöt (kuten proteiini C:n, proteiini S:n tai antitrombiinin puutos, ks. kohta 4.4)
- Aktiivinen tai äskettäin sairastettu valtimon tromboembolinen sairaus (esim. rasisurintakipu, sydäninfarkti)
- Akuutti tai aiempi maksasairaus, niin kauan kuin maksan toimintakokeet eivät ole normalisoituneet
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1. mainituille apuaineille
- Porfyria

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hormonikorvaushoito tulisi aloittaa postmenopausaalisten oireiden hoitoon vain, jos oireet heikentävät elämänlaatua. Kaikissa tapauksissa riskit ja hyödyt tulee arvioida vähintään vuosittain ja hormonikorvaushoitoa tulee jatkaa ainoastaan niin kauan kuin hyödyt ylittävät riskit.

Näyttö ennen aikaisten vaihdevuosien hormonikorvaushoitoon liittyvistä riskeistä on rajoittunutta. Nuoremmilla naisilla absoluuttinen riski on kuitenkin pieni, joten hyöty-riskisuhde saattaa olla heillä suotuisampi kuin vanhemmilla naisilla.

#### Lääkärintarkastus ja seuranta

Ennen hormonikorvaushoidon määräämistä tai uudelleenaloitusta tulee ottaa täydellinen henkilökohtainen ja sukuanamneesi sekä suorittaa lääkärintarkastus (myös gynekologinen ja rintojen tutkimus) pitäen mielessä edellä saadut anamnestiset tiedot, kuten myöskin vasta-aiheet ja käyttöön liittyvät varoitukset. Hoidon aikana säännöllisiä lääkärintarkastuksia suositellaan mukauttaen kunkin naisen kohdalla yksilöllisesti sekä tarkastuksen luonne että aikataulu. Naisille tulisi neuvoa, minkälaisista rintojen muutoksista näiden tulisi kertoa lääkärille tai hoitajalle (ks. alla 'Rintasyöpä'). Tutkimukset, sisältäen asianmukaiset kuvantamistutkimukset kuten esim. mammografia, pitäisi tehdä voimassaolevan seulontaohjelman mukaisesti, kunkin yksilön kliinisten tarpeiden mukaan sovittaen.

#### Erityistä huomiota vaativat tilat

Mikäli potilaalla esiintyy tai on esiintynyt jokin seuraavista tiloista ja/tai ne ovat vaikeutuneet raskauden tai aikaisemman hormonihoidon aikana, potilaan tilaa tulee seurata tarkasti. On huomioitava, että etenkin seuraavat tilat voivat ilmaantua uudelleen tai vaikeutua Ovestin-hoidon aikana:

- Leiomyooma (kohdun lihaskasvain) tai endometrioosi
- Tromboembolisten häiriöiden riskitekijät (ks. alla)

- Estrogeenista riippuvan syövän riskitekijät, esim. ensimmäisen asteen sukulaisen rintasyöpä
- Hypertensio
- Maksasairaudet (esim. maksa-adenooma)
- Diabetes mellitus, johon liittyy tai ei liity verisuonikomplikaatioita
- Sappikivitauti
- Migreeni tai (voimakas) päänsärky
- Systeeminen lupus erythematosus
- Aikaisempi endometriumhyperplasia (ks. alla)
- Epilepsia
- Astma
- Otoskleroosi

#### Syyt lopettaa hoito välittömästi:

- Keltatauti tai maksan toiminnan huonontuminen
- Merkittävä verenpaineen kohoaminen
- Migreenityyppisen päänsäryn ilmaantuminen
- Raskaus

#### Endometriumhyperplasia ja karsinoma

- Systeeminen pitkäaikaishoito pelkällä estrogeenilla suurentaa endometriumhyperplasian ja karsinoman riskiä naisilla, joilla on kohtu tallella.
- Ovestin-emätinemuksiovoiteella kahdesti viikossa annettavassa hoidossa systeeminen estriolialtistus pysyy selvästi normaalilla postmenopausaalisella vaihteluvälillä, joten hoitoon ei suositella progestiinilisää.
- Pitkään (yli yhden vuoden ajan) tai toistuvasti emättimeen paikallisesti annosteltavan estrogeenin turvallisuus kohdun limakalvolle on epävarma. Jos hoito on toistuvaa, sitä pitää tämän vuoksi arvioida vähintään vuosittain.
- Stimulaatio pelkällä estrogeenilla saattaa johtaa syövän esiasteeseen tai pahanlaatuiseen muutokseen endometriosin jäännöspesäkkeessä. Siksi tätä valmistetta on käytettävä varoen naisille, joiden kohtu on poistettu endometriosin vuoksi, etenkin jos heillä tiedetään olevan jäännösendometriosia.
- Jos hoidon aikana esiintyy läpäisy- tai tiputteluvuotoa, sen syy on tutkittava. Tutkimuksiin saattaa kuulua koepalan ottaminen kohdun limakalvosta, jotta voidaan poissulkea kohdun limakalvon pahanlaatuinen muutos.

Endometriumstimulaation välttämiseksi enimmäisvuorokausiannoksen ei tule ylittää yhtä (1) applikaatiota (0,5 mg estriolia), eikä tätä enimmäisannosta saa käyttää useita viikkoja kauempaa (**enintään 4 viikkoa**). Yksi epidemiologinen tutkimus on osoittanut, että pitkäaikaikäikäytössä suun kautta annostellut, mutta ei emättimeen annostellut, pienet estrioliannokset voivat lisätä endometriumsyövän riskiä. Riski suureni hoidon jatkumisen myötä ja hävisi yhdessä vuodessa hoidon lopettamisen jälkeen. Suurentunut riski koski pääosin vähemmän invasiivisia ja korkeasti erilaistuneita kasvaimia.

Seuraavat riskit on yhdistetty **systeemiseen** hormonikorvaushoitoon, ja ne koskevat vähäisemmässä määrin Ovestin-emätinemuksiovoiteella kahdesti viikossa annettavaa hoitoa, jossa systeeminen estriolialtistus pysyy selvästi normaalilla postmenopausaalisella vaihteluvälillä. Näitä riskejä on kuitenkin arvioitava tämän valmisteen pitkäaikaisessa tai toistuvassa käytössä.

#### Rintasyöpä

Laajasta meta-analyysistä saadun epidemiologisen näytön mukaan rintasyövän riski ei ole suurentunut niillä naisilla, joilla ei ole ollut rintasyöpää ja jotka käyttävät pientä annosta emättimensisäisesti käytettäviä estrogeeneja. Ei kuitenkaan tiedetä, stimuloivatko pieniannoksiset emättimensisäisesti käytettävät estrogeenit rintasyövän uusiutumista.

Hormonikorvaushoito, etenkin estrogeeni-progestiini-yhdistelmähoito, suurentaa mammografiakuvien tiheyttä, mikä saattaa vaikeuttaa rintasyövän havaitsemista radiologisesti.

Kliinisten tutkimusten mukaan mammografiakuvien tiheyden suurenemisen todennäköisyys oli

pienempi estriolilla hoidetuilla tutkittavilla kuin muilla estrogeeneilla hoidetuilla tutkittavilla. Ei ole tiedossa, onko Ovestinilla sama riski. Useissa väestöpohjaisissa tapaus-verrokkitutkimuksissa estrioliin ei todettu liittyvän rintasyöpäriskin suurenemista, toisin kuin muihin estrogeeneihin. Näiden löydösten kliiniset seuraamukset eivät kuitenkaan ole vielä tiedossa. Siksi potilaan kanssa on tärkeää keskustella rintasyöpädiagnoosin riskistä ja tätä riskiä on punnittava hormonikorvaushoidon tunnettuja hyötyjä vasten.

#### Munasarjasyöpä

Munasarjasyöpä on paljon harvinaisempi kuin rintasyöpä. Laajan meta-analyysin epidemiologinen näyttö viittaa siihen, että pelkästään estrogeenia sisältäviä **systemisiä** hormonihoitovalmisteita käyttävillä naisilla on hieman suurentunut riski, joka ilmenee viiden vuoden käytön jälkeen ja pienenee vähitellen käytön lopettamisen jälkeen.

#### Laskimotromboembolia

**Systemiseen** hormonikorvaushoitoon liittyy 1,3–3-kertainen laskimotromboemboolian (VTE), eli syvän laskimotukoksen tai keuhkoemboolian, riski. Näiden tapahtumien esiintyminen on todennäköisempää ensimmäisen vuoden aikana hormonikorvaushoidon aloittamisesta kuin myöhemmin (ks. kohta 4.8).

Potilailla, joilla on ollut jokin trombofiilinen sairaus, on suurentunut laskimotromboemboolian riski. Hormonikorvaushoito saattaa suurentaa tätä riskiä. Tämän vuoksi hormonikorvaushoito on näillä potilailla vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Yleisesti tunnustettuja laskimotromboemboolian (VTE) riskitekijöitä ovat estrogeenien käyttö, korkea ikä, suuri leikkaus, pitkäaikainen immobilisaatio, ylipaino (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), raskaus/synnytyksen jälkeinen tila, systeeminen lupus erythematosus (SLE) ja syöpä. Suonikohjujen yhteydestä laskimotromboembooliaan ei ole yksimielisyyttä.

Kuten kaikilla postoperatiivisilla potilailla, laskimotromboemboolian estotoimenpiteitä on harkittava leikkauksen jälkeen. Jos elektiivisen leikkauksen jälkeen on odotettavissa pitkäaikainen immobilisaatio, hormonikorvaushoidon tilapäinen lopettaminen 4 - 6 viikkoa ennen leikkausta on suositeltavaa. Hoitoa ei tule aloittaa uudelleen ennen kuin potilas on täysin liikuntakykyinen.

Jos Ovestinia käytetään ”Emätinleikkausten esi- ja jälkihoito ...” -indikaatioon, tulee harkita profylaktisesti tromboosia ehkäisevän hoidon käyttöä.

Naisille, joilla ei ole anamneesissa laskimotromboembooliaa, mutta joiden lähisukalaisella on ollut tromboosi nuorena, voidaan tarjota seulontatutkimuksia sen jälkeen, kun niiden rajoituksia on pohdittu huolellisesti (seulonnassa havaitaan vain osa trombofiilisistä häiriöistä). Hormonikorvaushoito on vasta-aiheista, jos potilaalla havaitaan trombofiilinen häiriö, johon liittyy suvuittaista tromboositaipumusta tai joka on vaikea (esim. antitrombiinin, proteiini S:n tai proteiini C:n puutos tai useita puutoksia yhtä aikaa).

Hormonikorvaushoidon riski–hyötysuhde on harkittava huolellisesti sellaisilla potilailla, jotka saavat **pitkäaikaisista** antikoagulanttihoitoa.

Jos laskimotromboembolia kehittyi Ovestin-hoidon aloittamisen jälkeen, lääkehoito on lopetettava. Potilasta pitää neuvoa ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos hänelle ilmaantuu tromboembooliaan viittaavia oireita (esim. kivulias jalan turvotus, äkillinen rintakipu, hengenahdistus).

#### Sepelvaltimotauti

##### *Pelkkä estrogeenihoido*

Satunnaistetuissa, kontrolloiduissa tutkimuksissa ei ole havaittu sepelvaltimotaudin riskin suurentumista naisilla, joilta on poistettu kohtu ja jotka käyttävät pelkkää estrogeenia sisältävää **systemistä** hoitoa.

### Iskeeminen aivohalvaus

Pelkkää estrogeenia sisältävään **systemiseen** hoitoon liittyy enintään 1,5-kertainen iskeemisen aivohalvauksen riski. Suhteellinen riski ei muutu iän tai vaihdevuosista kuluneen ajan myötä. Lähtötilanteen aivohalvausriski on kuitenkin vahvasti riippuvainen iästä, joten aivohalvauksen kokonaisriski hormonikorvaushoitoa saavilla naisilla kasvaa iän myötä (ks. kohta 4.8). Ei ole tiedossa onko Ovestinilla sama riski.

### Muut tilat

Estrogeenit voivat aiheuttaa nesteretentiota, minkä vuoksi sydämen tai munuaisten toimintahäiriöistä kärsiviä potilaita tulee tarkkailla huolellisesti.

Naisia, joilla on entuudestaan hypertriglyseridemia, on seurattava tarkasti estrogeeni- tai hormonikorvaushoidon aikana, koska näillä potilailla on raportoitu estrogeenihoidon aikana joissakin harvinaisissa tapauksissa huomattavaa plasman triglyseridiarvojen suurenemista, mikä on johtanut haimatulehdukseen.

Eksogeeniset estrogeenit saattavat aiheuttaa perinnöllistä tai hankinnaista angioödeemaa sairastaville naisille tähän sairauteen liittyviä oireita tai pahentaa niitä.

Estrogeenit lisäävät tyroksiinia sitovan globuliinin (TBG) määrää, mistä seuraa kilpirauhashormonin kokonaismäärän lisääntyminen verenkierrossa mitattuna proteiiniin sitoutuneen jodin (PBI), T4:n (pylväskromatografinen tai radioimmunologinen määrittäminen) tai T3:n pitoisuutena (radioimmunologinen määrittäminen). T3-resiinin soluunotto vähenee, mikä kuvastaa TBG-pitoisuuden suurenemista. Vapaan T4:n ja vapaan T3:n pitoisuudet eivät muutu. Muiden sitovien proteiinien, kuten kortikosteroidien ja sukupuolihormonien sitovan globuliinin (CBG) ja sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG), pitoisuudet seerumissa saattavat suurentua, mikä suurentaa vastaavasti kortikosteroidien ja sukupuolirauhasten tuottamien steroidien pitoisuuksia verenkierrossa. Vapaiden tai biologisesti aktiivisten hormonien pitoisuudet eivät muutu. Muiden plasman proteiinien (angiotensinogeeni/reniinisubstraatti, alfa-I-antitrypsiini, keruloplasmiini) pitoisuudet voivat suurentua.

Hormonikorvaushoito ei paranna kognitiivisia toimintoja. Jonkin verran näyttöä on saatu mahdollisen dementian riskin suurenemisesta naisilla, jotka aloittavat jatkuvan yhdistelmähormonikorvaushoidon tai pelkkää estrogeenia sisältävän hormonikorvaushoidon yli 65-vuotiaana.

Ovestin ei ole tarkoitettu raskauden ehkäisyyn.

Ovestin-emätinemuksiovoide sisältää setyylialkoholia ja stearyylialkoholia. Nämä voivat aiheuttaa paikallista ihoärsytystä (esim. kontaktidermatiitti).

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Ovestin annostellaan emättimeen, ja sen systeeminen imeytyminen on hyvin vähäistä, joten on epätodennäköistä, että sillä olisi kliinisesti oleellisia yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa. Yhteisvaikutukset muiden emättimeen paikallisesti annosteltavien valmisteiden kanssa on kuitenkin otettava huomioon.

Alla mainittuja interaktioita on havaittu oraalistien yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käytön yhteydessä ja niitä voi esiintyä myös Ovestinin käytön yhteydessä.

Estrogeenien metabolia saattaa lisääntyä, jos käytetään yhtäaikaaisesti aineita, jotka indusoivat lääkeainemetabolian entsyymejä, erityisesti sytokromi P450 entsyymejä, kuten eräitä epilepsialääkkeitä (esim. fenobarbitaali, fenytoiini, karbamatsipiini), infektiolääkkeitä (esim. rifampisiini, rifabutiini, nevirapiini ja efavirentsi) sekä mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältäviä kasvirohdosvalmisteita.

Ritonaviiri ja nelfinaviiri, vaikka niiden tiedetäänkin olevan voimakkaita inhibiittoreita, sitä vastoin

ilmentävät indusoivia ominaisuuksia, kun niitä käytetään yhtäaikaaisesti steroidihormonien kanssa.

Kliinisesti, estrogeenien lisääntynyt metabolia saattaa johtaa alentuneeseen tehoon ja kohdun vuotoprofiilin muutoksiin.

Monet HIV-proteaasin estäjien ja ei-nukleosidirakenteisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien yhdistelmät, myös HCV:n estäjiä sisältävät yhdistelmät, voivat suurentaa tai pienentää estrogeenin tai progestiinin pitoisuutta plasmassa. Joissain tapauksissa näiden muutosten nettovaikutus saattaa olla kliinisesti merkittävä. Tästä syystä samanaikaisesti käytettävien HIV/HCV-lääkkeiden valmisteyhteenvedosta on varmistettava mahdolliset yhteisvaikutukset ja kaikki niihin liittyvät suositukset.

Estrioli voi mahdollisesti lisätä kortikosteroidien, suksinyylikoliinin, teofylliinin ja troleandomysiinin farmakologisia vaikutuksia.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Hedelmällisyys

Ovestin on tarkoitettu ainoastaan (luonnolliset tai kirurgisesti aiheutetut) vaihdevuodet ohittaneiden naisten hoitoon.

##### Raskaus

Ovestin-emätinmulsiovoidetta ei saa käyttää raskauden aikana. Jos raskaus alkaa Ovestin-lääkityksen aikana, hoito tulee lopettaa välittömästi. Tähänastiset epidemiologiset tutkimukset, jotka ovat relevantteja sikiön tahattoman estrogeenialtistuksen kannalta, eivät ole osoittaneet teratogeenisia tai sikiötoksisia vaikutuksia.

##### Imetys

Ovestin-emätinmulsiovoidetta ei saa käyttää imetyksen aikana. Estrioli erittyy äidinmaitoon ja saattaa vähentää maidoneritystä.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Saatavilla olevat tiedot eivät viittaa siihen, että Ovestin vaikuttaisi potilaan ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Seuraavia haittavaikutuksia Ovestinin käytön yhteydessä on raportoitu kirjallisuudessa ja lääketurvaseurannassa:

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutukset</b>
<b>Aineenvaihdunta ja ravitus</b>	Nesterentio
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Pahoinvointi
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	Epämukava tunne ja kipu rinnoissa Tiputteluvuoto vaihdevuosien jälkeen Kohdunkaulan erite
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Antopaikan ärsyntyminen ja kutina Flunssan kaltaiset oireet

Nämä haittavaikutukset ovat yleensä ohimeneviä, mutta ne voivat myös olla merkki liian suuresta annostuksesta.

#### **Systemiseen hormonikorvaushoitoon liittyvät luokkavaikutukset**

Seuraavat riskit on yhdistetty systemiseen hormonikorvaushoitoon, ja ne koskevat vähäisemmässä määrin Ovestin-emätinmulsiovoiteella kahdesti viikossa annettavaa hoitoa, jossa systeeminen estriolialtistus pysyy selvästi normaalilla postmenopausaalisella vaihteluvälillä.

##### Munasarjasyöpä

**Systemisen** hormonikorvaushoidon käyttöön on liittynyt munasarjasyöpädiagnoosin hieman suurentunut riski (ks. kohta 4.4).

52 epidemiologisen tutkimuksen meta-analyysissä havaittiin, että systeemistä hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla oli suurempi munasarjasyövän riski kuin naisilla, jotka eivät ole koskaan saaneet hormonikorvaushoitoa (riskisuhde 1,43; 95 %:n luottamusväli 1,31–1,56). Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka saavat hormonikorvaushoitoa viisi vuotta, tämä aiheuttaa noin yhden lisätapauksen 2 000 käyttäjää kohden. Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka eivät saa hormonikorvaushoitoa, munasarjasyöpä todetaan viiden vuoden aikana noin kahdella naisella 2 000:sta.

#### Tromboemolisten laskimotapahtumien riski

**Systemiseen** hormonikorvaushoitoon liittyy 1,3–3-kertainen laskimotromboemolian (VTE), eli syvän laskimotukoksen tai keuhkoemolian, suhteellinen riski. Tällaisten tapahtumien riski on suurimmillaan hormonikorvaushoidon ensimmäisen vuoden aikana (ks. kohta 4.4). WHI-tutkimusten tulokset esitetään seuraavassa taulukossa:

#### **WHI-tutkimukset – Laskimotromboemolian lisäriski 5 vuoden käytön aikana**

Ikähaarukka (vuotta)	Ilmaantuvuus/1 000 naista lumelääke-ryhmässä/5 vuotta	Riskisuhde ja 95 % luottamusväli	Lisätapauksia/1 000 hormonikorvaushoitoa käyttävää naista
<b>Pelkkä oraalinen estrogeenihoito*</b>			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)

\* Tutkimus naisilla, joilta oli poistettu kohtu

#### Iskeemisen aivohalvauksen riski

**Systeminen** hormonikorvaushoito suurentaa iskeemisen aivoinfarktin suhteellista riskiä enintään 1,5-kertaiseksi. Hemorragisen aivohalvauksen riski ei suurene hormonikorvaushoidon aikana.

Tämä suhteellinen riski ei ole iästä eikä hoidon kestosta riippuvainen. Lähtötilanteen riski on kuitenkin voimakkaasti iästä riippuvainen, joten aivohalvauksen kokonaisriski hormonikorvaushoitoa saavilla naisilla suurenee iän myötä (ks. kohta 4.4).

#### **Yhdistetyt WHI-tutkimukset – Aivoinfarktin\* lisäriski 5 vuoden käytön aikana**

Ikähaarukka (vuotta)	Ilmaantuvuus/1 000 naista lumelääke-ryhmässä/5 vuotta	Riskisuhde ja 95 % luottamusväli	Lisätapauksia/1 000 hormonikorvaushoitoa käyttävää naista/5 vuotta
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

\* Aivoinfarkteja ja aivoverenvuotoja ei eroteltu toisistaan.

Muita haittavaikutuksia on raportoitu **systemisen** estrogeeni-/progestiinihoidon yhteydessä.

- Estrogeenista riippuvaiset hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet, esim. kohdun limakalvon syöpä. Ks. lisätietoa kohdista 4.3 ja 4.4.
- Sappirakkosairaus
- Ihon ja ihonalaiskudoksen häiriöt: maksaläiskät, monimuotoinen punavihoittuma (erythema multiforme), kyhmyruusu (erythema nodosum), vaskulaarinen purppura
- Mahdollinen dementia yli 65-vuotiailla (ks. kohta 4.4)

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

#### 4.9 Yliannostus

Estriolin akuutti toksisuus eläimillä on hyvin alhainen. Yliannostus on epätodennäköistä, kun Ovestin-emätinemuksiovoide annostellaan emättimeen. Kuitenkin suuri oraalinen liika-annos voi aiheuttaa pahoinvointia, oksentelua ja naisilla tyhjennysvuotoa. Spesifistä vastaläkettä ei tunneta. Tarvittaessa voidaan antaa oireenmukaista hoitoa.

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

#### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Luonnolliset ja puolisynteettiset estrogeenit  
ATC-koodi: G03CA04

##### Vaikutusmekanismi

Ovestin-emätinemuksiovoide sisältää luonnollista naishormonia, estriolia. Toisin kuin muut estrogeenit, estrioli on lyhytvaikutteinen. Se korvaa menetetyn estrogeenituotannon. Emättimeen atrofiassa emättimeen annosteltu estrioli indusoi urogenitaalialueen epiteelin normalisoitumista ja auttaa palauttamaan emättimeen normaalin mikroflooran ja fysiologisen pH:n.

**Estrogeenin puutteesta johtuvien emätinoireiden hoito:** Emättimeen annosteltava estrogeeni lievittää postmenopausaalisilla naisilla estrogeenin puutteesta johtuvan emättimeen atrofian oireita.

##### Tietoja kliinisistä tutkimuksista

- Emätinoireet lievittyivät ensimmäisten hoitoviikkojen aikana.
- Emätinverenvuotoa Ovestin-hoidon jälkeen on raportoitu vain harvoin.

#### 5.2 Farmakokineetiikka

##### *Imeytyminen*

Annostelu suoraan emättimeen varmistaa estriolin optimaalisen saatavuuden vaikutuskohdassa. Estrioli imeytyy myös systeemiseen verenkiertoon, mikä ilmenee konjugoitumattoman estriolin pitoisuuden jyrkkänä nousuna plasmassa.

##### *Jakautuminen*

Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1-2 tunnin kuluttua applikaatiosta. Emättimeen laitetun 0,5 mg:n estrioliannoksen jälkeen  $C_{max}$  on noin 100 pg/ml,  $C_{min}$  noin 25 pg/ml ja  $C_{average}$  noin 70 pg/ml. Kolmen viikon päivittäisen emättimeen laitetun 0,5 mg:n estrioliannoksen jälkeen estriolin  $C_{average}$  pienenee arvoon noin 40 pg/ml.

Eräissä kliinisissä tutkimuksissa pitoisuus plasmassa (mediaani) mitattuna 12 tunnin kuluttua annostelusta oli estrioli-emulsiovoiteen 12 viikon käytön jälkeen 8,5 pg/ml (kvartiiliväli 3,3–24,3). Ryhmässä, joka sai pitkäaikaishoitoa kolme kertaa viikossa 21 kuukauden ajan (mediaani) (kvartiiliväli 9,2–38,4), estriolipitoisuus seerumissa (mediaani) oli 5,5 pg/ml (kvartiiliväli 1,9–10,2).

##### *Biotransformaatio*

Lähes kaikki estrioli (90 %) on sitoutuneena albumiiniin plasmassa, ja muista estrogeeneista poiketen estrioli ei juuri sitoudu sukupuolihormoneja sitovaan globuliiniin. Estriolin metabolia koostuu pääasiallisesti konjugaatiosta ja dekonjugaatiosta enterohepaattisen kiertokulun aikana.

##### *Eliminaatio*

Estrioli, ollen metabolinen lopputuote, eritetään pääasiassa virtsaan konjugoituneessa muodossa. Vain pieni osa ( $\pm 2\%$ ) erittyy ulosteen välityksellä, pääasiassa konjugoitumattomana estriolina.



### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei tietoja.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Oktyylidodekanoli (alkoholien seos, pääasiassa 2-oktyylidodekanolia)  
setyylipalmitaatti  
glyseroli  
setyylialkoholi  
stearyylialkoholi  
polysorbaatti 60  
sorbitaanistearaatti  
maitohappo  
klooriheksidiinihydrokloridi  
natriumhydroksidi  
puhdistettu vesi

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kesto aika

3 vuotta.

### 6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C. Ei saa jäätyä.  
Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

Ovestin-emätin emulsiovoide on pakattu kokoonpuristuviin alumiiniputkiin. Putken kierrekorkki on polyetyleenä.  
CE-merkityssä asettimessa on polystyreeninen sylinteri ja polyeteenimäntä.

Pakkaus koko on 15 g. Voideputki on pakattu pahvikoteloon ja pakkaus sisältää annosasettimen.

### 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

#### *Käyttöohjeet potilaalle*

1. Irrota voideputken korkki, käännä se toisinpäin ja avaa voideputki korkin terävällä kärjellä.
2. Kierrä asettimen pää kiinni voideputkeen. Varmista, että mäntä on kokonaan sylinterin sisällä.
3. Purista voideputkea, kunnes voide täyttää asettimen ja mäntä pysähtyy.
4. Kierrä asetin irti voideputkesta ja sulje voideputki korkilla.
5. Annostellaksesi voiteen, asetu makuulle, vie asettimen pää syvälle emättimeen
6. Paina mäntä hitaasti kokonaan asettimen sisään, kunnes asetin on tyhjä
7. Käytön jälkeen vedä mäntä ulos asettimesta ja pese molemmat lämpimällä saippuavedellä. Älä käytä muita pesuaineita. Huuhtelee hyvin. **ÄLÄ PANE ASETINTA KUUMAAN ÄLÄKÄ KIEHUVAAN VETEEN.**
8. Asetin voidaan koota uudelleen työntämällä mäntä kokonaan sylinterin sisään vastuskohdan yli.

Hävitä asetin, kun voideputki on tyhjä.

Käyttämätön lääkevalmiste, asetin tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

10657

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

12.2.1992 / 4.9.2007

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

18.10.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ovestin 1 mg/g vaginalkräm

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Vaginalkräm innehåller estriol 1 mg/g.

För fullständig förteckning över hjälpämnen se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Vaginalkräm

Homogen, mjuk, vit eller nästan vit massa.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

- **Behandling vid vaginala östrogenbristsymtom:**
- behandling av symtom på vaginal atrofi som orsakats av östrogenbrist hos postmenopausala kvinnor
- pre- och postoperativ behandling vid vaginala operationer hos postmenopausala kvinnor
- diagnostisk undersökning av oklart, atrofiskt gynekologiskt cellprov.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Ovestin innehåller enbart östrogen och kan användas både hos kvinnor med kvarvarande livmoder och hos kvinnor och utan livmoder.

#### Dosering

- Behandling vid vaginala östrogenbristsymtom:  
1 applikation dagligen under de första veckorna (maximalt 4 veckor) varefter dosen gradvis reduceras i takt med lindring av symtomen tills en underhållsdos (t.ex. 1 applikation 2 gånger i veckan) uppnås.
- Pre- och postoperativ behandling vid vaginala operationer hos postmenopausala kvinnor:  
1 applikation dagligen under 2 veckor före operationen och 1 applikation två gånger i veckan under 2 veckor efter operationen.
- Diagnostisk undersökning av oklart, atrofiskt gynekologiskt cellprov:  
1 applikation varannan dag under veckan som föregår följande gynekologiska cellprov.

Glömd dos ska appliceras så snart som möjligt utom om misstaget upptäcks först samma dag när det är dags för nästa dos. Om så är fallet hoppar man över den glömda dosen och fortsätter med det regelbundna doseringsschemat. Två doser ska aldrig tas under samma dag.

#### Administreringsätt

Ovestin vaginalkräm införs i slidan med en kalibrerad applikator på kvällen före sänggåendet.

En doseringsapplikator (fylld till det röda markeringsstrecket, ca 1,5 cm) ger en dos av 0,5 g Ovestin vaginalkräm, motsvarande 0,5 mg estriol. Noggrannare anvisningar för patienten, se avsnitt 6.6.

Vid behandlingsstart och vid fortsatt behandling av postmenopausala symtom ska lägsta effektiva dos användas under kortast möjliga tid (se även avsnitt 4.4).

För Ovestin vaginalkräm, där den systemiska exponeringen för estriol tydligt håller sig inom det normala postmenopausala intervallet vid applicering 2 gånger per vecka, rekommenderas inte tillägg av gestagen (se även avsnitt 4.4).

Hos kvinnor som inte använder hormonell substitutionsbehandling eller hos kvinnor som byter från kontinuerlig kombinerad hormonell substitutionsbehandling, kan behandling med Ovestin påbörjas vilken dag som helst. Kvinnor som byter från cyklisk hormonell substitutionsbehandling ska starta Ovestin-behandlingen en vecka efter avslutad cykel.

### 4.3 Kontraindikationer

- Känd, tidigare genomgången eller misstänkt bröstcancer
- Pågående eller misstänkt östrogenberoende malign tumör (t ex endometrie cancer)
- Odiagnostiserad genital blödning
- Obehandlad endometrie hyperplasi
- Tidigare eller pågående tromboembolism (djup ventrombos, lungemboli)
- Kända trombofili störningar (t ex protein C-, protein S- eller antitrombinbrist, se avsnitt 4.4)
- Aktiv eller nyligen genomgången arteriell tromboembolisk sjukdom (t ex angina, hjärtinfarkt)
- Akut eller tidigare leversjukdom så länge leverfunktionsvärdena ej normaliserats
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Porfyri.

### 4.4 Varningar och försiktighet

För behandling av postmenopausala symtom ska hormonersättningsbehandling (HRT) endast påbörjas om symtomen påverkar livskvaliteten negativt. Vid all behandling ska en noggrann värdering av risk/nytta-balansen göras minst en gång om året och HRT ska endast fortsätta så länge nyttan överväger riskerna.

Kunskap kring riskerna förknippade med HRT i behandling av prematur menopaus är begränsad. På grund av låg absolut risk hos yngre kvinnor, kan dock nytta/risk-balansen för dessa kvinnor vara mer fördelaktig än för äldre kvinnor.

#### Medicinsk undersökning/uppföljning av behandling

Innan HRT inleds eller återupptas ska en noggrann anamnes tas, inkluderande uppgifter om ärftliga sjukdomar. En allmän medicinsk och gynekologisk undersökning, som också inkluderar undersökning av bröstet, ska göras med hänsyn tagen till patientens egen sjukdomshistoria och till kontraindikationer och varningar vid behandlingen. Under behandlingstiden rekommenderas regelbundna kontroller vars frekvens och utformning ska anpassas till den enskilda kvinnan. Kvinnan ska informeras om vilken typ av förändringar i bröstet hon bör rapportera till sin läkare eller sjukskötare (se ”Bröstcancer” nedan). Kontroller, inklusive lämpliga bilddiagnostiska undersökningar, som t ex mammografi, ska utföras i enlighet med gällande rutiner för screening samt i övrigt anpassas efter den enskilda kvinnans kliniska behov.

#### Tillstånd som kräver skärpt uppmärksamhet

Vid förekomst av något av nedan angivna tillstånd eller om patienten tidigare haft tillståndet och/eller om det förvärrats under graviditet eller tidigare hormonbehandling ska patienten övervakas noga. Hänsyn ska tas till att dessa tillstånd i sällsynta fall kan återkomma eller förvärras vid behandling med Ovestin:

- Leiomyom (uterin fibroid) eller endometriosis
- Riskfaktorer för tromboemboliska störningar (se nedan)
- Riskfaktorer för östrogenberoende tumörer, t ex första gradens ärftlighet för bröstcancer
- Hypertoni
- Leversjukdom (t ex leveradenom)

- Diabetes mellitus med eller utan kärilkomplikation
- Gallstenssjukdom
- Migrän eller (svår) huvudvärk
- Systemisk lupus erythematosus (SLE)
- Tidigare endometriehyperplasi (se nedan)
- Epilepsi
- Astma
- Otoskleros.

#### Skäl till att omedelbart avbryta behandlingen

- Gulsot (ikterus) eller vid försämrad leverfunktion
- Signifikant ökning av blodtrycket
- Debut av migränliknande huvudvärk
- Graviditet.

#### Endometriehyperplasi och -karcinom

- För kvinnor med intakt uterus är risken för endometriehyperplasi och endometrie cancer ökad när enbart systemiskt östrogen ges under lång tid.
- För Ovestin vaginalkräm, där den systemiska exponeringen för estriol håller sig inom det normala postmenopausala intervallet vid applicering 2 gånger per vecka, rekommenderas inte tillägg av gestagen.
- Säkerheten för endometriet vid långtidsbehandling (över ett år) eller upprepad behandling med vaginalt administrerat östrogen är inte fastställt. Därför ska behandlingen ses över minst en gång om året vid upprepad behandling.
- Behandling med enbart östrogen kan leda till utveckling av premaligna eller maligna förändringar i kvarvarande endometrioshärdar. Därför rekommenderas försiktighet vid behandling av kvinnor som har genomgått hysterektomi på grund av endometriosis, särskilt om det finns kvarvarande endometriosis.
- Om blödning eller stänklödning uppträder någon gång under behandlingen ska orsaken utredas, vilket kan innefatta endometriebiopsi för att utesluta malignitet i endometriet.

För att förhindra stimulering av endometriet ska den dagliga dosen inte överstiga 1 applicering (0,5 mg estriol). Högsta rekommenderade dos ska inte heller användas under mer än några veckor (**högst 4 veckor**). En epidemiologisk studie har visat att små doser oralt estriol, men inte doser som administreras i slidan, som används under lång tid kan öka risken för endometrie cancer. Risken ökade med fortsatt behandling och försvann ett år efter att behandlingen avslutats. Den ökade risken gällde främst mindre invasiva och starkt differentierade tumörer.

Följande risker har satts i samband med **systemisk** HRT och gäller i mindre utsträckning Ovestin vaginalkräm där den systemiska exponeringen för estriol håller sig tydligt inom det normala postmenopausala intervallet vid applicering 2 gånger per vecka. De ska dock beaktas vid långvarig eller upprepad användning av detta läkemedel.

#### Bröstcancer

Epidemiologiska belegg från en stor metaanalys tyder på att det inte finns någon ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som inte tidigare haft bröstcancer och tar en låg dos vaginalt applicerade östrogener. Det är dock okänt om en låg dos vaginala östrogener stimulerar till återfall av bröstcancer.

HRT, framför allt kombinerat östrogen-gestagen, orsakar ökad densitet i mammografibilder, vilket kan försvåra möjligheten att radiologiskt upptäcka bröstcancer.

Enligt kliniska studier är sannolikheten för ökad densitet i mammografibilder mindre hos personer som fått estriol jämfört med personer som fått andra östrogener.

Det är inte känt om samma risk föreligger Ovestin. I flera populationsbaserade fall-kontrollstudier var estriol inte förenad med en ökad risk för bröstcancer, i motsats till andra östrogener. Den kliniska betydelsen av dessa resultat är dock ännu oklar. Det är därför viktigt att risken att diagnostiseras med bröstcancer diskuteras med patienten och att väga detta mot de kända fördelarna med HRT.

### Ovarialcancer (Äggstockscancer)

Äggstockscancer är mycket mer sällsynt än bröstcancer. Hos kvinnor som tar **systemisk** HRT med enbart östrogen, finns enligt epidemiologiska belägg från en stor metaanalys, en lätt förhöjd risk. Risken blir tydlig inom 5 års användning och går tillbaka med tiden efter avbruten behandling.

### Venös tromboembolisk sjukdom

Systemisk HRT är förenad med en 1,3–3 gånger ökad risk för venös tromboembolism (VTE) d.v.s. djup ventrombos eller lungemboli. Förekomsten av en sådan händelse är mer trolig under det första året av HRT än senare (se avsnitt 4.8).

Kvinnor som har haft en trombofil sjukdom har en ökad risk för VTE och HRT kan öka denna risk. HRT är därför kontraindicerat hos dessa patienter (se avsnitt 4.3).

Allmänt kända riskfaktorer för VTE omfattar användning av östrogen, hög ålder, större kirurgiska ingrepp, långvarig immobilisering, fetma (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), graviditet/tiden efter förlossning, SLE (systemisk lupus erythematosus) och cancer. Det råder ingen konsensus om betydelsen av åderbräck i samband med VTE.

Som hos alla postoperativa patienter ska förebyggande åtgärder för att förhindra VTE noggrant övervägas. Om längre tids immobilisering kan förväntas efter en planerad operation, rekommenderas uppehåll i substitutionsbehandlingen 4–6 veckor innan ingreppet. Behandlingen ska inte återupptas förrän kvinnan är fullständigt mobiliserad.

Då Ovestin används för indikationen ”Pre- och postoperativ behandling vid vaginala operationer” ska användning av trombosprofylax övervägas.

Kvinnor utan egen anamnes på VTE, men med en förstahandssläkting som har haft trombos i ung ålder, kan erbjudas screening efter noggrann rådgivning angående dess begränsningar (endast en del av trombofila defekter identifieras i en screening). Om en trombofil defekt identifieras och kan kopplas till trombosbenägenhet hos familjemedlemmar, eller om defekten är svår (t.ex. brist på antitrombin, protein S eller protein C eller en kombination av defekter) är HRT kontraindicerat.

Balansen mellan risk och nytta bör noga övervägas inför HRT till kvinnor som **kroniskt** behandlas med antikoagulantia.

Om VTE utvecklas efter att behandlingen påbörjats ska Ovestin sättas ut. Patienten ska uppmanas att kontakta läkare vid symtom som kan tyda på VTE (t ex vid smärtsam svullnad av ett ben, plötslig bröstsmärta, dyspné).

### Kranskärslsjukdom

#### *Behandling med enbart östrogen*

I randomiserade kontrollerade studier har ingen ökad risk för kranskärslsjukdom observerats hos kvinnor vars livmoder avlägsnats och som behandlas med enbart **systemiskt** östrogen.

#### Ischemisk stroke

**Systemisk** behandling med enbart östrogen är förenad med en upp till 1,5 gånger ökad risk för ischemisk stroke. Den relativa risken förändras inte med ålder eller tid sedan menopaus. Vid utgångsläget är risken för stroke dock starkt åldersberoende och därmed ökar den totala risken för stroke hos kvinnor som får HRT med åldern (se avsnitt 4.8). Det är inte känt om denna risk föreligger Ovestin.

#### Andra tillstånd

Östrogener kan ge vätskeretention varför patienter med hjärtsjukdom eller nedsatt njurfunktion ska observeras noga.

Kvinnor med känd hypertriglyceridemi ska följas upp noga under östrogen- eller hormonersättningsterapi, eftersom sällsynta fall av starkt förhöjda triglyceridnivåer i plasma som kan leda till pankreatit har rapporterats vid östrogenbehandling för detta tillstånd.

Exogena östrogener kan orsaka eller förvärra symtomen på ärftligt eller förvärvat angioödem.

Östrogener ökar mängden tyroxinbindande globulin (TBG) vilket medför ökade nivåer av cirkulerande totalt tyroideahormon, mätt som proteinbunden jod (PBI), T4-nivåer (mätt med kolonn eller radioimmunoassay) och T3-nivåer (mätt med radioimmunoassay). T3-resinupptaget minskar, vilket speglar de ökade nivåerna av TBG. Koncentrationerna av fritt T4 och fritt T3 är oförändrade. Andra bindningsproteiner kan vara förhöjda i serum, t.ex. kortikosteroidbindande globulin (CBG) och könshormonbindande globulin (SHBG), vilket leder till ökade nivåer av cirkulerande kortikosteroider respektive könssteroider. De fria eller biologiskt aktiva hormonkoncentrationerna förändras inte. Andra plasmaproteiner kan öka (angiotensinogen/reninsubstrat, alfa-I-antitrypsin, ceruloplasmin).

Användning av HRT förbättrar inte kognitiv funktion. Det finns vissa bevis för en ökad risk för trolig demens hos kvinnor som börjar använda kombinerad- eller enbart östrogen HRT kontinuerligt efter 65 års ålder.

Ovestin ska inte användas som preventivmedel

Ovestin vaginalkräm innehåller cetylalkohol och stearylalkohol, som kan ge lokala hudreaktioner (t ex kontakteksem).

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

På grund av den vaginala administreringen och den minimala systemiska absorptionen är det osannolikt att några kliniska relevanta interaktioner med andra läkemedel uppstår med Ovestin. Interaktioner med andra lokalt applicerade vaginala behandlingar ska emellertid beaktas.

Reaktioner nedan har observerats i samband med användning av orala kombinerade preventivmedel och kan förekomma även vid användning av Ovestin.

Metabolismen av östrogener kan öka vid samtidig behandling med substanser som inducerar enzym som metaboliserar läkemedel, speciellt cytokrom P450-enzym. Exempel på sådana substanser är antiepileptika (t.ex. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) och medel mot infektioner (t.ex. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz) och traditionella växtbaserade läkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*).

Ritonavir och nelfinavir, även om de är kända starka hämmare, däremot manifesterar inducerande egenskaper vid samtidig användning med steroidhormoner.

Den kliniska betydelsen av en ökad metabolism av östrogener kan vara minskad effekt och ändrad blödningsprofil i livmodern.

Många kombinationer av HIV-proteashämmare och icke-nukleosida hämmare av omvänt transkriptas, inklusive kombinationer med HCV-hämmare, kan öka eller minska plasmakoncentrationen av östrogen eller gestagen. Nettoeffekten av dessa förändringar kan i vissa fall vara av klinisk relevans. Därför ska produktresumén för samtidigt administrerade HIV/HCV-läkemedel konsulteras för att identifiera potentiella interaktioner och eventuella tillhörande rekommendationer.

Estriol kan eventuellt öka farmakologiska effekter av kortikosteroider, succinylkolin, teofylliner och troleandomycin.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Fertilitet

Ovestin är endast avsett för behandling av postmenopausala (naturlig eller kirurgiskt inducerad menopaus) kvinnor.

### Graviditet

Ovestin vaginalkräm får inte användas under graviditet. Om graviditet inträffar under behandling med Ovestin, ska behandlingen omedelbart sättas ut. Resultaten från epidemiologiska studier som genomförts hittills och som är relevanta gällande oavsiktlig fetal exponering, tyder inte på teratogena eller fetotoxiska effekter.

### Amning

Ovestin vaginalkräm får inte användas under amning. Estriol utsöndras i bröstmjölk och kan minska utsöndringen av mjölk.

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Tillgängliga data tyder inte på det att Ovestin skulle ha någon effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## 4.8 Biverkningar

Från litteraturen samt från säkerhetsrapporter har följande biverkningar rapporterats med Ovestin:

Organsystem	Biverkningar
Metabolism och nutrition	Vätskeretention
Magtarmkanalen	Illamående
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Spänningskänsla och ömhet i bröstet Postmenopausal stänklödning Sekretion från livmoderhalsen
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Irritation och klåda vid administreringsstället Förkylningsliknande symtom

Dessa biverkningar är vanligtvis övergående, men de kan också vara tecken på för stor dosering.

### **Klass effekter vid systemisk HRT**

Följande risker har förknippats med systemisk HRT och gäller i mindre utsträckning Ovestin vaginalkräm där den systemiska exponeringen för estriol tydligt håller sig inom det normala postmenopausala intervallet vid applicering 2 gånger per vecka.

### Ovarialcancer (äggstockscancer)

Användning av **systemisk** HRT har förknippats med en lätt förhöjd risk för att få diagnosen ovarialcancer (se avsnitt 4.4).

En metaanalys av 52 epidemiologiska studier visade på en ökad risk för ovarialcancer hos kvinnor som får systemisk HRT jämfört med kvinnor som aldrig fått HRT (RR 1,43; 95 % KI 1,31–1,56). För kvinnor i åldern 50 till 54 år som får HRT i 5 år ger detta cirka 1 extra fall per 2 000 användare. Av 50–54-åriga kvinnor som inte får HRT diagnostiseras cirka 2 kvinnor av 2 000 med ovarialcancer under en 5-årsperiod.

### Risk för venös tromboembolism

**Systemisk** HRT är förenad med en 1,3–3 gånger ökad relativ risk för venös tromboembolism (VTE), d.v.s. djup ventrombos eller lungemboli. Förekomsten av en sådan händelse är mer trolig under det första året av användning med HRT (se avsnitt 4.4). Resultat från WHI-studierna presenteras nedan:



### WHI-studier - Adderad risk för VTE över 5 års användning

Ålder (år)	Incidensen per 1 000 kvinnor i placebogruppern över 5 års tid	Relativ risk (95 % KI)	Extra fall per 1 000 HRT-användare
<b>Enbart östrogen (oralt)*</b>			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)

\* Studie på kvinnor utan livmoder

### Risk för ischemisk stroke

Användningen av **systemisk** HRT är förknippad med upp till 1,5 gånger ökad relativ risk för ischemisk stroke. Risken för hemorragisk stroke ökar inte under användning av HRT.

Den relativa risken är inte beroende av ålder eller av behandlingstidens längd, men då baslinjerisken är starkt åldersberoende, kommer den totala risken för stroke hos kvinnor som använder HRT att öka med stigande ålder (se avsnitt 4.4).

### WHI-studierna kombinerade - Adderad risk för stroke\* över 5 års användning

Ålder (år)	Incidensen per 1 000 kvinnor i placebogruppern över 5 års tid	Relativ risk (95 % KI)	Extra fall per 1 000 HRT-användare över 5 års tid
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

\*Ingen skillnad gjordes mellan ischemisk och hemorragisk stroke.

Andra biverkningar har rapporterats vid **systemisk** östrogen-gestagenbehandling.

- östrogenberoende benign eller malign tumör, t ex endometrie cancer. För ytterligare information, se avsnitt 4.3 och 4.4.
- gallblåsesjukdom
- hud- och subkutana sjukdomar: kloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulär purpura
- eventuell demens efter 65 års ålder (se avsnitt 4.4).

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Estriol har mycket låg akut toxicitet hos djur. Överdoser av Ovestin vaginalkräm vid vaginal applikation är knappast trolig. Skulle stora mängder ändå doseras kan symtom såsom illamående, kräkningar och vaginalblödning uppträda hos kvinnor. Inget specifikt motgift är känt. Vid behov kan symtomatisk behandling ges.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Naturliga och halvsyntetiska östrogener  
ATC-kod: G03CA04

#### Verkningsmekanism

Ovestin vaginalkräm innehåller det naturliga kvinnliga hormonet estriol. Till skillnad från andra östrogener är estriol korttidsverkande. Det ersätter minskad östrogenproduktion. Vid vaginal atrofi normaliserar vaginalt applicerat estriol det urogenitala epitelet och hjälper till att återställa den normala mikrofloran och vaginas fysiologiska pH.

**Behandling vid vaginala östrogenbristsymtom:** Vaginalt applicerat östrogen lindrar symtom på vaginal atrofi som orsakats av östrogenbrist hos postmenopausala kvinnor.

#### Information från kliniska prövningar:

- Förbättring av vaginalsymtomen uppträdde under de första behandlingsveckorna.
- Vaginal blödning i samband med avslutad behandling med Ovestin har rapporterats endast i sällsynta fall.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

#### *Absorption*

Vaginalt applicerat estriol säkerställer optimal tillgänglighet på verkningsstället. Estriol absorberas dessutom i den systemiska blodcirkulationen, vilket avspeglas i de kraftigt förhöjda plasmanivåerna av okonjugerat estriol.

#### *Distribution*

Maximala plasmakoncentrationer uppnås 1–2 timmar efter applicering. Efter administrering av 0,5 mg estriol i slidan är  $C_{\max}$  ca 100 pg/ml,  $C_{\min}$  ca 25 pg/ml och  $C_{\text{average}}$  ca 70 pg/ml. Efter en 3 veckors daglig dos om 0,5 mg estriol i slidan minskar estriols  $C_{\text{average}}$  till ca 40 pg/ml.

I en klinisk studie, där mätning utfördes 12 timmar efter administrering, var medianplasmanivåerna efter administrering av estriol kräm i 12 veckor 8,5 pg/ml (kvartilavstånd [IQR] 3,3–24,3). Efter en median på 21 månader (IQR 9,2–38,4) med administrering tre gånger i veckan, var medianserumnivåerna av estriol i gruppen som fick kronisk behandling 5,5 pg/ml (IQR, 1,9–10,2).

#### *Metabolism*

Nästan allt (90 %) estriol är bundet till albumin i serum. Till skillnad från andra former av östrogen sker knappast någon bindning till SHBG. Metabolismen av estriol består i princip av konjugering och dekonjugering under enterohepatisk cirkulation.

#### *Eliminering*

Den metaboliska slutprodukten estriol utsöndras huvudsakligen i konjugerat form via urinen. Endast en liten del ( $\pm 2\%$ ) utsöndras via faeces, huvudsakligen som icke-konjugerat estriol.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga data.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Oktyldodekanol (alkoholblandning, huvudsakligen 2-oktyldodekanol)  
cetylpalmitat  
glycerol  
cetylalkohol  
stearylalkohol  
polysorbat 60  
sorbitanstearat  
mjölksyra  
klorhexidindihydroklorid  
natriumhydroxid  
vatten, renat

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### 6.3 Hållbarhet

3 år.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.  
Förvaras i originalförpackningen.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ovestin vaginalkräm tillhandahålls i en hoptryckbar aluminiumtub. Tuben har en skruvkork av polyetylen.

Den CE-märkta applikatorn har en cylinder av polystyren och kolv av polyeten.

Förpackningsstorleken är 15 g. Krämtuben är packad i en ytterkartong av papp tillsammans med en dosapplikator.

### 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

#### *Användarinstruktioner för patienten*

1. Lösgör korken från tuben, vänd den upp och ner och öppna tuben med korkens vassa spets.
2. Skruva fast applikatorn i tuben. Försäkra att kolven är helt införd i cylindern.
3. Kläm på tuben tills applikatorn fylls upp med krämen, varefter kolven i applikatorn möter ett motstånd.
4. Skruva loss applikatorn från tuben och sätt tillbaka korken på tuben.
5. Lagg dig ned för att dosera vaginalkrämen och för in applikatorn djupt i slidan.
6. Tryck långsamt in hela kolven i applikatorn, tills applikatorn är tom.
7. Efter applikation dras kolven ut ur applikatorn och båda delarna tvättas med varmt vatten och tvål. Använd inga andra tvättmedel. Skölj noga. **PLACERA INTE APPLIKATORN I HETT ELLER KOKANDE VATTEN.**
8. Efter rengöringen är det bara att trycka tillbaka kolven över motståndet så att den är helt införd i cylindern.

Kassera applikatorn när krämtuben är tom.

Ej använt läkemedel, applikator och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

10657

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

12.2.1992 / 4.9.2007

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

18.10.2023