

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ovestin 1 mg tabletti

Ovestin 2 mg tabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ovestin 1 mg: 1 tabletti sisältää 1 mg estriolia

Ovestin 2 mg: 1 tabletti sisältää 2 mg estriolia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valkoisia, pyöreitä ja litteitä, uurrettuja tabletteja, joissa on viistotut reunat. Kaikissa tableteissa on toisella puolella merkintä koodi (1 mg tabletissa DG uurteen yläpuolella ja 7 sen alapuolella. 2 mg tabletissa DG uurteen yläpuolella ja 8 sen alapuolella).

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

- Hormonikorvaushoito (HRT) estrogeenin puutteesta johtuviin oireisiin postmenopausaalisilla naisilla, joiden viimeisistä kuukautisista on kulunut 12 kuukautta.
- Servikaalisesta tekijästä johtuva hedelmättömyys.
- Emätinleikkausten esi- ja jälkihoito postmenopausaalisilla naisilla.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Ovestin on pelkkää estrogeenia sisältävä valmiste, jota voidaan käyttää riippumatta siitä, onko naisella kohtu tallella vai ei.

#### Annostus

- Estrogeenin puutteesta johtuvien oireiden hoito:  
4 - 8 mg/vrk ensimmäisten viikkojen aikana, jonka jälkeen annostusta pienennetään asteittain oireiden lievittymisen myötä, kunnes ylläpitoannostus (esim. 1 - 2 mg/vrk) saavutetaan. Matalinta tehokasta annosta tulisi käyttää. Endometriumien tilan seuranta tai rinnakkainen progestiinin käyttö vähintään 12 - 14 päivän ajan jokaisen 28 päivän mittaisen syklin aikana on suositeltavaa pitkäkestoisessa hoidossa, naisilla, joilla on kohtu tallella (ks. myös kohta 4.4). Jos naiselle on tehty kohdunpoisto, progestiinin lisäämistä hoitoon ei suositella, ellei naisella ole aiemmin todettu endometrioosia.
- Servikaalisesta tekijästä johtuva hedelmättömyys: 0,25 mg - 1 mg/vrk kuukautiskierron 6.–15. päivänä (kuukautisvuodon 1. päivä on kierron 1. päivä).
- Emätinleikkausten esi- ja jälkihoito postmenopausaalisilla naisilla:  
0,5 - 2 mg/vrk 2 viikkoa ennen ja jälkeen leikkauksen.

Unohtunut annos on otettava heti kun unohtus todetaan, paitsi jos oikeasta annosteluajankohdasta on kulunut yli 12 tuntia. Jälkimmäisessä tilanteessa unohtunut annos jätetään väliin ja seuraava annos otetaan normaalina ajankohtana. Annoksen unohtaminen voi lisätä läpäisy- ja tiputteluvuotoa.

Tabletit niellään kokonaisina veden tai muun nesteen kera, mieluiten samaan aikaan joka päivä. On tärkeää, että koko vuorokausiannos otetaan yhdellä kertaa (ks. kohta 4.4).

Postmenopausaalisten oireiden hoidon aloituksessa ja jatkohoidossa tulee käyttää matalinta tehokasta annosta mahdollisimman lyhyen aikaa (ks. 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 syklistä 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)
- Diagnosoimaton sukuelinverenvuoto
- Hoitamaton endometriumhyperplasia
- Parhaillaan sairastettava laskimotromboembolia 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. rasisrintakipu, sydäninfarkti)
- Akuutti tai aiempi maksasairaus, niin kauan kuin maksan toimintakokeet eivät ole normalisoituneet
- Tunnettu yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin valmisteiden sisältämälle muulle aineelle
- 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 on liittymättä verisuonikomplikaatioita
- Sappikivitauti
- Migreeni tai (voimakas) päänsärky
- Systeminen lupus erythematosus
- Aikaisempi endometriumhyperplasia (ks. alla)
- Epilepsia
- Astma
- Otoskleroosi

#### Syyt lopettaa hoito välittömästi:

Hoito tulee lopettaa, jos hoidolle todetaan vasta-aiheita tai seuraavissa tilanteissa:

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

#### Endometriumhyperplasia ja karsinooma

- Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että vuorokausiannoksen ottaminen osa-annoksina ja suurien estrioliannosten pitkäaikainen käyttö voivat johtaa kohdun limakalvon stimulaatioon. Lisäksi yksi epidemiologinen tutkimus on osoittanut, että pitkäaikaiskäytössä suun kautta annostellut pienet estrioliannokset yksinään voivat lisätä endometriumhyperplasian ja karsinoman riskiä. Raportoitu endometriumhyperplasian riskin suureneminen naisilla, jotka käyttivät pelkkää estrogeenia, vaihtelee kaksinkertaisesta riskistä 12-kertaiseen riskiin verrattuna naisiin, jotka eivät käytä hormonikorvaushoitoa. Riskiin vaikuttaa hoidon kesto ja estrogeeniannos (ks. kohta 4.8). Riski hävisi yhdessä vuodessa hoidon lopettamisen jälkeen. Suurentunut riski koski pääosin vähemmän invasiivisia ja korkeasti erilaistuneita kasvaimia. Seuraavat varotoimet on otettava huomioon hoidettaessa naisia, joilla on kohtu tallella:
  - Koko vuorokausiannos tulee ottaa yhtenä kerta-annoksena
  - Lämpäisy- ja tiputteluvuotoa voi ilmetä ensimmäisten hoitokuukausien aikana. Jos lämpäisy- ja tiputteluvuotoa ilmenee, kun hoito on kestänyt jo jonkin aikaa tai jatkuu hoidon lopettamisen jälkeen, vuodon syy on tutkittava. Tutkimukseen on tarvittaessa sisällytettävä endometriumhyperplasian biopsia endometriumhyperplasian maligniteetin poissulkemiseksi.
  - Pitkäaikaiskäytössä suositellaan seurattavan kohdun limakalvon tilaa vähintään kerran vuodessa. Progestiini- ja estrogeeni-annosten lisääminen vähintään 12 päivän ajaksi kuukautta/28 päivän mittaista sykliä kohden tai jatkuva estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito naisille, joilla on kohtu tallella, estää pelkkään estrogeeni-korvaushoitoon liittyvän riskin suurenemista.

Ilman progestiinia käytetty estrogeenihoito saattaa johtaa jäljellä olevan endometriosisin premaligneihin tai maligneihin muutoksiin. Siksi naisille, joilta on endometriosisin vuoksi poistettu kohtu, tulee harkita progestiinin liittämistä estrogeenihoitoon silloin, jos heillä tiedetään olevan endometriosisia jäljellä.

#### Rintasyöpä

Hormonikorvaushoito ja erityisesti estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito suurentaa mammografiakuvien tiheyttä, joka saattaa vaikeuttaa rintasyövän havaitsemista radiologisesti.

Kokonaisnäyttö osoittaa rintasyöpäriskin suurenemisesta naisilla, jotka saavat estrogeeni-progestiiniyhdistelmävalmisteita tai pelkkää estrogeenia käyttävillä. Riskin suureneminen riippuu hormonikorvaushoidon kestosta.

### *Estrogeenia ja progestageenia sisältävä yhdistelmähoito*

Satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa (Women's Health Initiative (WHI)) - tutkimuksessa ja prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten meta-analyysissä on yhdenmukaisesti todettu rintasyöpäriskin suurenemisesta naisilla, jotka käyttävät estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa (ks. kohta 4.8). Riski suurenee noin 3 (1-4) vuoden käytön jälkeen.

#### *Pelkkä estrogeenihoito:*

WHI-tutkimuksessa ei havaittu rintasyöpäriskin suurentumista naisilla, joilta oli poistettu kohtu ja jotka saivat pelkkää estrogeenikorvaushoitoa. Havainnointitutkimuksissa on enimmäkseen raportoitu rintasyöpäriskin vähäistä suurenemista tasolle, joka on pienempi kuin estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa saavilla (ks. kohta 4.8).

Laajasta meta-analyysistä saadut tulokset osoittivat, että suurentunut riski pienenee ajan myötä hoidon lopettamisen jälkeen. Aika riskin palautumiseen lähtötasolle, riippuu hormonikorvaushoidon kestosta. Hormonikorvaushoitoa käytettäessä yli viisi vuotta, riski voi kestää 10 vuotta tai pidempään.

#### Munasarjasyöpä

Munasarjasyöpä on huomattavasti harvinaisempi kuin rintasyöpä.

Laajan meta-analyysin epidemiologinen näyttö viittaa siihen, että pelkästään estrogeenia sisältäviä tai estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää sisältäviä hormonihoidoivalmisteita käyttävillä naisilla on hieman suurentunut riski, joka ilmenee viiden vuoden käytön jälkeen ja pienenee vähitellen käytön lopettamisen jälkeen.

Jotkin toiset tutkimukset, kuten WHI-tutkimus, viittaavat siihen, että yhdistelmävalmisteiden käyttöön saattaa liittyä samanlainen tai hieman pienempi riski (ks. kohta 4.8). Ei tiedetä, liittyykö matala-tehoisten estrogeenivalmisteiden (kuten Ovestin) pitkäaikaiseen käyttöön erilainen riski kuin muiden pelkkää estrogeenia sisältävien valmisteiden käyttöön.

#### Laskimotromboembolia

Hormonikorvaushoitoon liittyy 1,3–3-kertainen laskimotromboembolian (VTE) eli syvän laskimotukoksen tai keuhkoembolian 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 laskimotromboembolian riski. Hormonikorvaushoito saattaa suurentaa tätä riskiä. Tämän vuoksi hormonikorvaushoito on näillä potilailla vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Yleisesti tunnustettuja laskimotromboembolian riskitekijöitä ovat estrogeenien käyttö, korkea ikä, suuri leikkaus, pitkäaikainen immobilisaatio, liikalihavuus ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ), raskaus/synnytyksen jälkeinen tila, systeeminen lupus erythematosus (SLE) ja syöpä. Suonikohjujen yhteydestä laskimotromboemboliaan ei ole yksimielisyyttä.

Kuten kaikilla postoperatiivisilla potilailla, laskimotromboembolian estotoimenpiteitä on harkittava leikkauksen jälkeen. Jos elektivisen 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 Ovestin-valmistetta käytetään emätinleikkausten esi- ja jälkihoitoon, on harkittava profylaktisesti tromboosia ehkäisevän hoidon käyttöä.

Naisille, joilla ei ole anamneesissa laskimotromboemboliaa, mutta joiden lähisukulaisella 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-hyöty-suhde tulee harkita huolellisesti sellaisilla potilailla, jotka jo saavat antikoagulanttihoitoa.

Jos laskimotromboembolia kehittyy Ovestin-hoidon aloittamisen jälkeen, lääke tulee lopettaa. Potilaita tulee neuvoa ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriinsä, jos hänelle ilmaantuu tromboemboliaan viittaavia oireita (esim. kivulias jalan turvotus, äkillinen rintakipu, hengenahdistus).

### Sepelvaltimotauti

Satunnaistettujen kontrolloitujen tutkimusten perusteella ei ole näyttöä suojasta sydäninfarktia vastaan sepelvaltimotautia sairastavilla tai sairastamattomilla naisilla, jotka saivat estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa tai pelkkää estrogeenikorvaushoitoa.

#### *Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito*

Suhteellinen sepelvaltimotaudin riski on estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa aikana lievästi suurentunut. Lähtötilanteen absoluuttinen sepelvaltimotaudin riski riippuu vahvasti iästä. Estrogeeni-progestiinihoidosta johtuvien ylimääräisten sepelvaltimotautitapausten määrä on hyvin pieni terveillä, lähellä vaihdevuosia olevilla naisilla, mutta suurenee iän myötä.

#### *Pelkkä estrogeenihoito*

Satunnaistetuissa, kontrolloiduissa tutkimuksissa ei ole havaittu sepelvaltimotaudin riskin suurentumista naisilla, joilta on poistettu kohtu ja jotka käyttävät pelkkää estrogeeniä.

### Iskeeminen aivohalvaus

Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoon ja pelkkään estrogeenihoitoon liittyy enintään 1,5-kertainen aivoinfarktin 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).

### Muut tilat

- Estrogeenit voivat aiheuttaa nesteretenttiota, minkä vuoksi sydämen tai munuaisten toimintahäiriöistä kärsiviä potilaita tulee tarkkailla huolellisesti.
- Estrioli on heikko gonadotropiini-inhibiittori, jolla ei ole muita merkittäviä vaikutuksia endokriiniseen järjestelmään.
- Hormonikorvaushoito ei paranna kognitiivisia toimintoja. Jonkin verran näyttöä on saatu mahdollisen dementian riskin suurenemisesta naisilla, jotka aloittavat jatkuvan yhdistelmähormonikorvaushoidon tai pelkkää estrogeeniä sisältävän hormonikorvaushoidon yli 65-vuotiaana.
- Naisia, joilla on ollut hypertriglyseridemiaa, on seurattava tarkasti estrogeeni- tai hormonikorvaushoidon aikana, koska on raportoitu harvoja tapauksia, joissa suurentuneet plasman triglyseridiarvot ovat johtaneet haimatulehdukseen estrogeenihoitoa aikana.
- Eksogeeniset estrogeenit saattavat aiheuttaa tai pahentaa perinnöllistä tai hankinnaisen angioödeema oireita.
- Estrogeenit suurentavat tyroksiinia sitovan globuliinin (TBG) pitoisuutta, johtaen kilpirauhashormonin kokonaismäärän suurenemiseen verenkierrossa mitattuna proteiiniin sitoutuneena jodina (PBI), T4- tasoina (kolonnilla tai radioimmunoanalyysillä) tai T3- tasoina (radioimmunoanalyysillä). T3-resiinin takaisinotto pienenee, heijastaen TBG:n kohonneita pitoisuuksia. Vapaan T4:n ja vapaan T3:n pitoisuudet pysyvät muuttumattomina. Muiden sitojaproteiinien eli kortikosteroidien sitovan globuliinin (CBG) ja sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG) pitoisuudet saattavat kohota seerumissa, mikä johtaa vastaavasti

kortikosteroidien ja sukupuolihormonien pitoisuuksien suurenemiseen verenkierrassa. Vapaiden tai biologisesti aktiivisten hormonien pitoisuudet pysyvät muuttumattomina. Muiden plasmaproteiinien pitoisuudet voivat suurentua (angiotensinogeeni/reniinisubstraatti, alfa-I-antitrypsiini, seruloplasmiini).

#### ALT-arvon kohoaminen

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin hepatiitti C -viruksen (HCV) hoitoon tarkoitettua ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri-yhdistelmähoitoa dasabuviirin kanssa tai ilman dasabuviiria, ALT-arvon kohoaminen yli 5-kertaiseksi viitealueen ylärajaan (ULN) nähden oli merkitsevästi yleisempää naispuolisilla tutkittavilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältäviä lääkkeitä, kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita. Lisäksi ALT-arvojen nousua todettiin myös myöskin glekapreviiri/pibrentasviirihoitoa saaneilla naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältäviä lääkkeitä, kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita. Naisilla, jotka käyttivät muita estrogeeneja kuin etinyyliestradiolia, kuten esimerkiksi estradiolia, ALT-arvojen nousun esiintyvyys oli samaa luokkaa kuin naisilla, jotka eivät käyttäneet mitään estrogeeneja. Näitä muita estrogeeneja käyttäneiden naisten määrä oli kuitenkin niin pieni, että samanaikainen käyttö ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri-yhdistelmähoitoon (dasabuviirin kanssa tai ilman dasabuviiria) kanssa ja myös glekapreviiri/pibrentasviiri-yhdistelmähoitoon kanssa vaatii varovaisuutta. (Ks. kohta 4.5.)

Lääke sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä (ks. kohta 6.1).

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

Ovestinin ja muiden lääkkeiden välillä ei ole raportoitu interaktioita kliinisessä käytännön työssä. Vaikkakin tutkimustietoja on rajoitetusti, voi Ovestinin ja muiden lääkkeiden välillä esiintyä interaktioita. Alla mainittuja interaktioita on havaittu oraalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käytön yhteydessä ja niitä voi esiintyä myös Ovestinin käytön yhteydessä.

Estrogeenien metabolia saattaa lisääntyä, jos käytetään yhtäaikaista aineita, joiden tiedetään indusoivan lääkeainemetabolian entsyymejä, erityisesti sytokromi P450 entsyymejä. Näitä voivat olla kouristuksia ehkäisevät lääkkeet (esim. fenobarbitaalit, fenytoiini, karbamatsepiini), infektio lääkkeet (esim. rifampisiini, rifambutiini, antiretroviraaliset lääkkeet nevirapini ja efavirensi) sekä mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät kasvirohdosvalmisteet.

Ritonaviiri ja nelfinaviiri, vaikka niiden tiedetäänkin olevan voimakkaita inhibiittoreita, sitä vastoin ilmentävät indusoivia ominaisuuksia kun niitä käytetään yhtäaikaista steroidihormonien kanssa.

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

#### Estrogeeneja sisältävän hormonikorvaushoidon vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Estrogeeneja sisältävien hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden on osoitettu pienentävän plasman lamotrigiini-pitoisuuksia merkittävästi samanaikaisen käytön yhteydessä, mikä johtuu lamotrigiinin glukuronidaation induktiosta. Tämä saattaa heikentää kohtausten hallintaa. Hormonikorvaushoidon ja lamotrigiinin mahdollista yhteisvaikutusta ei ole tutkittu, mutta odotettavissa on samankaltainen yhteisvaikutus, joka saattaa heikentää kohtausten hallintaa naisilla, jotka käyttävät molempia lääkevalmisteita samanaikaisesti.

#### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin HCV-yhdistelmähoitoa ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri-dasabuviirin kanssa tai ilman dasabuviiria, ALT-arvon kohoaminen yli 5-kertaiseksi viitealueen ylärajaan (ULN) nähden oli merkitsevästi yleisempää naispuolisilla tutkittavilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältäviä lääkkeitä, kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita. Naisilla, jotka käyttivät muita estrogeeneja kuin etinyyliestradiolia, kuten esimerkiksi estradiolia, ALT-arvojen nousun esiintyvyys oli samaa luokkaa kuin naisilla, jotka eivät käyttäneet mitään estrogeeneja. Näitä muita estrogeeneja käyttäneiden naisten määrä oli kuitenkin niin pieni, että samanaikainen käyttö

ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri-yhdistelmähoiton (dasabuviirin kanssa tai ilman dasabuviiria) kanssa ja myös glekapreviiri/pibrentasviiri-yhdistelmähoiton kanssa vaatii varovaisuutta. (Ks. kohta 4.4.)

Monet HIV-proteaasin estäjien ja ei-nukleosidirakenteisten käänneiskopioijaentsyymien 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-tabletteja voidaan käyttää kohdunkaulan häiriöstä johtuvan hedelmättömyyden hoitoon. Estriolihoitoon ei odoteta aiheuttavan synnytyksen jälkeisiä vaikutuksia, koska hoito lopetetaan ennen mahdollista implantaatiota.

##### Raskaus

Ovestin-tabletteja 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 teratogeenisiä tai sikiötoksisia vaikutuksia.

##### Imetys

Ovestin-tabletteja 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 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 Postmenopausaalinen tiputteluvoato Kohdunkaulan erite

<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 Postmenopausaalinen tiputteluvoato Kohdunkaulan erite
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Flunssan kaltaiset oireet

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

Muita haittavaikutuksia on raportoitu pelkän estrogeenihoidon ja estrogeeni/progestiini-yhdistelmähoidon yhteydessä.

- Sappirakkosairaus
- Ihon ja ihonalaiskudoksen häiriöt: maksaläiskät, monimuotoinen punavihoittuma (erythema multiforme), kyhmyruusu, vaskulaarinen purppura
- Mahdollinen dementia yli 65-vuotiailla (ks. kohta 4.4)

### Rintasyöpäriski

Rintasyöpäriskin on raportoitu jopa kaksinkertaistuneen naisilla, jotka saavat estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoidoa yli 5 vuoden ajan.

Pelkkää estrogeenia käyttävien naisten lisääntynyt sairastumisriski on pienempi kuin yhdistelmähormonikorvaushoitoa käyttävien.

Riskin suuruus riippuu käytön kestosta (ks. kohta 4.4).

Absoluuttiset riskiestimaatit, jotka perustuvat laajimman satunnaistetun lumelääkekontrolloidun tutkimuksen (WHI-tutkimus) ja prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten laajimman meta-analyysin tuloksiin, on esitetty alla.

### **Prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten laajin meta-analyysi**

#### **Rintasyövän arvioitu lisäriski viiden vuoden käytön jälkeen naisilla, joiden painoindeksi (BMI) on 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

Ikä hormonikorvaushoidon alussa (vuotta)	Ilmaantuvuus viiden vuoden aikana 1 000 henkilöä kohden, kun henkilöt eivät olleet koskaan käyttäneet HRT-hoitoa (ikä 50–54 vuotta)*	Riskisuhde	Tapausten lisäys 5 vuoden jälkeen 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää kohden
<b>Pelkkä estrogeenikorvaushoito</b>			
50	13,3	1,2	2,7
<b>Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoido</b>			
50	13,3	1,6	8,0

\* Vertailukohtana käytetty esiintymistiheyttä Englannissa vuonna 2015 naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m<sup>2</sup>).

#### **Rintasyövän arvioitu lisäriski 10 vuoden käytön jälkeen naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

Ikä hormonikorvaushoidon alussa (vuotta)	Ilmaantuvuus 10 vuoden aikana 1 000 naista kohden, kun henkilöt eivät ole koskaan käyttäneet HRT-hoitoa (ikä 50–59 vuotta) *	Riskisuhde	Tapausten lisäys 10 vuoden jälkeen 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää kohden
<b>Pelkkä estrogeenikorvaushoito</b>			
50	26,6	1,3	7,1
<b>Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoido</b>			
50	26,6	1,8	20,8



\*Vertailukohtana käytetty esiintymistiheyttä Englannissa vuonna 2015 naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Huom.: Koska taustatietona käytetty rintasyövän esiintymistiheys vaihtelee EU-maissa, myös lisääntyneiden rintasyöpätapausten määrä vaihtelee samassa suhteessa.

### Yhdysvaltojen WHI-tutkimukset – Rintasyövän lisäriski 5 vuoden käytön jälkeen

Ikähaarukka (vuotta)	Ilmaantuvuus/1 000 naista lumelääke-ryhmässä/5 vuotta	Riskisuhde & 95 % luottamusväli	Lisätapauksia/1 000 hormonikorvaushoitoa käyttävää naista /5 vuotta (95 % luottamusväli)
<b>Pelkkä estrogeenihoito (CEE)</b>			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0)*
<b>Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito (CEE + MPA)‡</b>			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)

‡Kun analyysi rajattiin naisiin, jotka eivät olleet käyttäneet hormonikorvaushoitoa ennen tutkimusta, riskin suurenemista ei todettu ensimmäisten 5 hoitovuoden aikana. 5 vuoden kuluttua riski oli suurempi kuin hoitoa saamattomilla.

\* WHI-tutkimus ei osoittanut rintasyöpäriskin suurentuneen naisilla, joilta oli poistettu kohtu.

### Endometriumin syövän riski

*Postmenopausaaliset naiset, joiden kohtua ei ole poistettu*

Kohdun limakalvon syövän riski on noin 5/1 000 naisilla, joilla on kohtu ja jotka eivät saa hormonikorvaushoitoa.

Naisille, joiden kohtua ei ole poistettu, ei suositella pelkkää estrogeenikorvaushoitoa, koska se suurentaa kohdun limakalvon syövän riskiä (ks. kohta 4.4).

Epidemiologisissa tutkimuksissa kohdun limakalvon syövän riskin suureneminen vaihteli pelkän estrogeenikorvaushoidon kestosta ja estrogeeniannoksesta riippuen välillä 5–55 ylimääräistä diagnosoitua tapausta tuhatta 50–65-vuotiasta naista kohti.

Progestiinin lisääminen estrogeenikorvaushoitoon vähintään 12 vuorokaudeksi kiertoa kohti voi estää riskin suurenemisen. Million Women Study (MWS) -tutkimuksessa viiden vuoden (jaksoittainen tai jatkuva) yhdistelmähormonikorvaushoito ei suurentanut kohdun limakalvon syövän riskiä (riskisuhde 1,0 [0,8–1,2]).

### Munasarjasyöpä

Pelkkää estrogeenia sisältävän tai estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää sisältävän hormonikorvaushoidon käyttöön on liittynyt pieni munasarjasyöpädiagnoosin riskin lisäys (ks. kohta 4.4).

52 epidemiologisen tutkimuksen meta-analyysissä havaittiin, että hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla oli suurempi munasarjasyövän riski kuin naisilla, jotka eivät olleet koskaan saaneet hormonikorvaushoitoa (riskisuhde 1,43, 95 prosentin 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

### Tromboembolisten laskimotapahtumien riski

Hormonikorvaushoidon yhteydessä laskimotromboembolian eli syvän laskimotromboosin tai keuhkoembolian suhteellinen riski suurenee 1,3–3-kertaiseksi. Tällaisten tapahtumien riski on suurimmillaan hormonihoidon ensimmäisen vuoden aikana (ks. kohta 4.4). WHI-tutkimusten tulokset esitetään seuraavassa taulukossa:

### WHI-tutkimukset – Laskimotromboembolian 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)
<b>Oraalinen estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito</b>			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

\* Tutkimus naisilla, joilta oli poistettu kohtu

#### Sepelvaltimotaudin riski

Sepelvaltimotaudin riski on lievästi suurentunut estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa saavilla yli 60-vuotiailla naisilla (ks. kohta 4.4).

#### Iskeemisen aivohalvauksen riski

Pelkkä estrogeenihoito ja estrogeeni-progestiinihoito 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.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon 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.

PL 55.

FI-00034 Fimea.

## **4.9 Yliannostus**

Estriolin akuutti toksisuus eläimillä on hyvin vähäinen. Myrkytysoireet eivät siten ole odotettavia, jos useita tabletteja otetaan samanaikaisesti. Akuuteissa yliannostustapauksissa voi esiintyä pahoinvointia, oksentelua ja naisilla tyhjennysvuotoa. Spesifistä vastalääkettä ei tunneta. Tarvittaessa voidaan antaa oireenmukaista hoitoa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Luonnolliset ja puolisynteettiset estrogeenit

ATC-koodi: G03CA04

Ovestin-tabletit sisältävät luonnollista naishormonia, estriolia. Estrioli on lyhytvaikutteinen, sillä se pysyy kohdun limakalvosolujen tumassa vain lyhyen aikaa. Se korvaa vähentynyttä estrogeenituotantoa menopausaalisilla naisilla ja lievittää menopausaalisia oireita. Estrioli on erityisen tehokas urogenitaali alueen oireiden hoidossa. Alemman urogenitaali alueen atrofiassa estrioli indusoi

urogenitaali alueen epiteelin normalisoitumista ja auttaa palauttamaan emättimen normaalin mikroflooran ja fysiologisen pH:n. Tämä seurauksena se parantaa urogenitaali alueen epiteelisolujen vastustuskykyä infektioita ja tulehduksia vastaan vähentäen emättimen vaivoja kuten yhdyntäkipuja, kuivuutta, kutinaa, emätin- ja virtsatieinfektioita, virtsaamisvaivoja ja lievää virtsanpidätyskyvyttömyyttä.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Estrioli imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti maha-suolikanavasta oraalisen annostelun jälkeen. Konjugoitumattoman estriolin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1 tunnin kuluessa annostelusta. Oraalisen 8 mg:n estrioliannoksen jälkeen  $C_{max}$  on noin 200 ng/ml,  $C_{min}$  noin 20 ng/ml ja  $C_{average}$  noin 40 ng/ml.

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

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Estrioli on hyvin tunnettu lääkeaine. Prekliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa muuhun vaaraan ihmiselle, kuin mitä on kerrottu valmisteyhteenvedon muissa osioissa.

# 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

## 6.1 Apuaineet

Ovestin 1 mg tabletit:  
Amylopektiini  
magnesiumstearaatti  
perunatärkkelys  
laktoosimonohydraatti.

Ovestin 2 mg tabletit:  
Perunatärkkelys  
povidoni  
vedetön kolloidinen piidioksidi  
magnesiumstearaatti  
laktoosimonohydraatti.

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

## 6.3 Kesto aika

5 vuotta.

## 6.4 Säilytys

Ovestin-tabletit on säilytettävä huoneenlämmössä ( $+15 - +25$  °C). Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta ja kosteudelta suojassa.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Tabletit on pakattu PVC -muovisiin läpipainoliuskoihin, jotka on suljettu alumiinifoliolla ja tabletteja vasten joutuva puoli on pinnoitettu. Yhdessä liuskassa on 30 tablettia. Läpipainoliuskat on pakattu pahvikoteloon.

Ovestin 1 mg: 90 tabl.

Ovestin 2 mg: 30 tabl., 90 tabl.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisohjeita.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

9659, 9660

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

11.5.1988 / 4.9.2007

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

1.2.2024

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ovestin 1 mg tablett

Ovestin 2 mg tablett

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ovestin 1 mg: 1 tablett innehåller 1 mg estriol.

Ovestin 2 mg: 1 tablett innehåller 2 mg estriol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Vita, runda, flata tabletter med skåra och fasade kanter. Tabletterna är märkta med en kod på ena sidan (1 mg tablett: DG ovan skåran och 7 nedan skåran. 2 mg tablett: DG ovan skåran och 8 nedan skåran).

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

- Hormonersättningsbehandling (HRT) av östrogenbristsymtom hos postmenopausala kvinnor som haft sin sista menstruation minst 12 månader sedan.
- Infertilitet till följd av cervikal orsak.
- Pre- och postoperativ behandling vid vaginala operationer hos postmenopausala kvinnor.

#### 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 av östrogenbristsymtom:  
4–8 mg dagligen under de första veckorna varefter dosen gradvis reduceras i takt med lindring av symtomen tills en underhållsdos (t.ex. 1–2 mg dagligen) uppnås. Lägsta effektiva dos ska användas. Vid långtidsbehandling av kvinnor med intakt livmoder rekommenderas uppföljning av endometriet eller alternativt samtidig behandling med gestagen under minst 12–14 dagar av varje 28-dagars cykel (se även avsnitt 4.4). Såvida inte kvinnan sedan tidigare har fått diagnosen endometrios, rekommenderas inte tillägg av gestagen hos kvinnor som genomgått hysterektomi.
- Infertilitet till följd av cervikal orsak: 0,25 mg–1 mg dagligen under dag 6–15 i menstruationscykeln (den första blödningsdagen är dag 1 i menstruationscykeln).
- Pre- och postoperativ behandling vid vaginala operationer hos postmenopausala kvinnor: 0,5–2 mg dagligen 2 veckor före och efter operationen.

Glömd dos ska tas så snart som möjligt, såvida inte mer än 12 timmar har gått sedan den senaste dosen. Då ska den glömda dosen hoppas över och nästa dos tas vid ordinarie tidpunkt. Glömd dos kan öka genombrotts- eller stänklödning.

Tabletterna sväljs hela tillsammans med vatten eller annan vätska och ska helst tas vid samma tidpunkt varje dag. Det är viktigt att den totala dagsdosen intas vid ett och samma tillfälle (se avsnitt 4.4).

Lägsta möjliga effektiva dos ska användas under kortast möjliga tid vid initial och fortsatt behandling av postmenopausal symptom (se avsnitt 4.4).

Hos kvinnor som inte använder HRT eller hos kvinnor som byter från kontinuerlig kombinerad HRT, kan behandling med Ovestin påbörjas vilken dag som helst. Kvinnor som byter från cyklisk HRT 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
- Porfyri.

### 4.4 Varningar och försiktighet

För behandling av postmenopausal symptom ska HRT endast påbörjas om symptomen 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 bildiagnostiska 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 kärlkomplikation
  - Gallstenssjukdom
  - Migrän eller (svår) huvudvärk
  - Systemisk lupus erythematosus (SLE)
  - Tidigare endometrie hyperplasi (se nedan)
  - Epilepsi

- Astma
- Otoskleros.

#### Skäl till att omedelbart avbryta behandlingen

Behandlingen ska avbrytas vid uppträdande av kontraindikationer samt i följande situationer:

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

#### Endometriehyperplasi och -karcinom

- Kliniska studier har visat att om den dagliga dosen delas tas uppdelat på flera tillfällen och långvarig användning av höga doser kan leda till stimulering av endometriet. Dessutom visade en epidemiologisk studie att vid långvarig användning kan låga orala estrioldoser öka risken för endometriehyperplasi och -karcinom. Den rapporterade riskökningen hos kvinnor som tog enbart östrogen varierade mellan fördubblad risk och en 12 gånger större risk jämfört med kvinnor som inte tar HRT. Behandlingstidens längd och östrogendos (se avsnitt 4.8) påverkar risken. Risken försvann efter ett år att behandlingen avslutats. Den ökade risken gällde främst mindre invasiva och högt differentierade tumörer. Följande försiktighetsåtgärder ska tas i beaktande vid behandling av kvinnor med kvarvarande livmoder:
  - Hela dygnsdosen ska tas som en engångsdos.
  - Genombrotts- och stänklödning kan förekomma under de första behandlingsmånaderna. Om genombrottsblödning eller stänklödning uppträder efter en viss tid behandling eller fortsätter efter avslutad behandling ska orsaken utredas, vilket kan innefatta endometriebiopsi för att utesluta malignitet i endometriet.
  - Vid långtidsbehandling rekommenderas uppföljning av endometriet minst en gång om året. Tillägg av gestagen under minst 12 dagar per månad/28 dagars behandlingscykel, eller kontinuerlig behandling med kombinerat östrogen-gestagen av icke-hysterektomerade kvinnor minskar den ökade risken associerad med behandling med enbart östrogen.

Behandling med enbart östrogen kan leda till utveckling av premaligna eller maligna förändringar i kvarvarande endometrioshårdar. Därför bör tillägg av gestagen övervägas vid östrogenbehandling av kvinnor som har genomgått hysterektomi på grund av endometriosis, om det finns kvarvarande endometriosis.

#### Bröstcancer

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

Den samlade kunskapen tyder på visar att det finns en ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som använder HRT med en kombination av östrogen och gestagen eller med enbart östrogen. Riskökningen är beroende av behandlingstidens längd.

#### *Behandling med kombination av östrogen-gestagen*

Den randomiserade placebokontrollerade studien, Women's Health Initiative study (WHI), och en metaanalys av prospektiva epidemiologiska studier påvisar konsekvent ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som behandlas med östrogen-gestagen i kombination som HRT som blir påtaglig efter ca 3 (1–4) år (se avsnitt 4.8).

#### *Behandling med enbart östrogen*

WHI-studien visade ingen ökad risk för bröstcancer hos hysterektomerade kvinnor som använde enbart östrogen som HRT. Observationsstudier har mestadels rapporterat en liten ökad risk för bröstcancer som är lägre än risken som hittats för östrogen-progestagen-kombinationer (se avsnitt 4.8).

Resultat från en stor metaanalys visade att den ökade risken minskar med tiden efter avslutad behandling, och att den tid det tar för att återgå till baslinjevärdena beror på hur länge den tidigare HRT-behandlingen har varat. Om HRT tagits i mer än 5 år kan risken kvarstå i 10 år eller mer.

#### Ovarialcancer (Äggstockscancer)

Äggstockscancer är mycket mer sällsynt än bröstcancer.

Hos kvinnor som tar HRT med enbart östrogen eller kombinerat östrogen-gestagen, finns enligt epidemiologiska belegg från en stor metaanalys, en lätt förhöjd risk. Risken blir tydlig inom 5 års användning och går tillbaka med tiden efter avbruten behandling.

Enligt andra studier, såsom WHI-prövningen, kan användning av kombinerad HRT-preparat vara förknippat med en liknande, eller något lägre risk (se avsnitt 4.8). Det är oklart om långtidsbehandling med lågdosöstrogener (t ex Ovestin) innebär en lägre risk än andra östrogenprodukter.

#### Venös tromboembolisk sjukdom

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 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).

#### Kranskärllsjukdom

Randomiserade kontrollerade studier har inte kunnat påvisa något skydd mot hjärtinfarkt hos kvinnor med eller utan kranskärllsjukdom som fått kombinationsbehandling med östrogen-gestagen eller med enbart östrogen HRT.

#### *Kombinerad östrogen-gestagenbehandling*

Den relativa risken för kranskärllsjukdom under användning av kombinerad östrogen-gestagen HRT är något ökad. Då baslinjen för absolut risk för kranskärllsjukdom är starkt



åldersberoende, är antalet extra fall av kranskärslsjukdom på grund av användningen av östrogen-gestagen mycket låg hos friska kvinnor nära menopaus, men ökar med stigande ålder.

#### *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 östrogen.

#### Ischemisk stroke

Kombinerad behandling med östrogen-gestagen och behandling med enbart östrogen är förenad med en upp till 1,5 gånger ökad risk för 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).

#### Andra tillstånd

- Östrogener kan ge vätskeretention varför patienter med hjärtsjukdom eller nedsatt njurfunktion ska observeras noga.
- Estriol är en svag gonadotropinhämmare med inga andra betydande effekter på det endokrina systemet.
- 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.
- Kvinnor med känd hypertriglyceridemi ska följas upp noga under östrogen- eller hormonersättningsbehandling, eftersom sällsynta fall av starkt förhöjda triglyceridnivåer i plasma som kan leda till pankreatit har rapporterats vid östrogenbehandling för detta tillstånd.
- Exogena östrogener kan inducera eller förvärra symtom på ärftligt och 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).

#### ALT-ökningar

Under kliniska prövningar för behandling av hepatit C-virusinfektion (HCV-infektion) med en kombinationsregim av läkemedlen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir var ALT-ökningar på över 5 gånger det övre gränsvärdet för det normala (ULN) betydligt oftare förekommande hos kvinnliga patienter som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, såsom kombinerade hormonella preventivmedel. Dessutom, även hos patienter som behandlades med glekaprevir/pibrentasvir, observerades förhöjt ALT hos kvinnor som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, såsom kombinerade hormonella preventivmedel. Hos kvinnor som använder andra östrogener än etinylestradiol, såsom estradiol, var förekomsten av förhöjt ALT ungefär lika vanligt som hos de som inte fick östrogener. På grund av det begränsade antalet patienter som tar dessa andra östrogener bör emellertid försiktighet iakttas vid samadministrering med en kombinationsregim av läkemedlen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir och även en regim med glekaprevir/pibrentasvir. (Se avsnitt 4.5).

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption (se avsnitt 6.1).

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

I det kliniska arbetet har inga interaktioner rapporterats mellan Ovestin och andra läkemedel. Det föreligger begränsade data, men interaktioner mellan Ovestin och andra läkemedel kan förekomma.

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 är kända inducerare av 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, antiretrovirala läkemedel nevirapin och 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 av Ovestin-tabletter och ändrad blödningsprofil i livmodern.

#### Effekten av HRT med östrogener på andra läkemedel

Hormonella preventivmedel som innehåller östrogener har visats minska plasmakoncentrationerna av lamotrigin signifikant vid samadministrering, eftersom glukuronidering av lamotrigin induceras. Detta kan reducera anfallskontrollen. Även om den potentiella interaktionen mellan hormonsättningsterapi och lamotrigin inte har studerats, förväntas det finnas en liknande interaktion, vilket kan leda till en reducerad anfallskontroll hos kvinnor som tar båda läkemedlen tillsammans.

#### Farmakodynamiska interaktioner

Under kliniska prövningar med en HCV-kombinationsregim av läkemedlen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir var ALAT-ökningar på över 5 gånger det övre gränsvärdet för det normala (ULN) betydligt oftare förekommande hos kvinnliga patienter som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, såsom kombinerade hormonella preventivmedel. Hos kvinnor som använder andra östrogener än etinylestradiol, såsom estradiol, var förekomsten av förhöjt ALAT ungefär lika vanligt som hos de som inte fick östrogener. På grund av det begränsade antalet patienter som tar dessa andra östrogener bör emellertid försiktighet iaktas vid samadministrering med en kombinationsregim av läkemedlen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir och även en regim med glekaprevir/pibrentasvir. (Se avsnitt 4.4).

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-tabletter kan användas för behandling av cervixrelaterad infertilitet. Behandling med estriol förväntas inte ha några effekter efter förlossning eftersom behandlingen avslutas före eventuell implantation.

### **Graviditet**

Ovestin-tabletter 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-tabletter 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

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	Förkylningsliknande symtom

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

Andra biverkningar har rapporterats vid östrogen-gestagenbehandling.

- gallblåsesjukdom
- hud- och subkutana sjukdomar: kloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulär purpura
- eventuell demens efter 65 års ålder (se avsnitt 4.4).

#### Risk för bröstcancer

En upp till 2 gånger ökad risk att få bröstcancer diagnostiserad har rapporterats hos kvinnor som använder kombinerad östrogen-gestagenbehandling i mer än 5 år.

Den ökade risken för kvinnor som använder enbart östrogen är lägre än för kvinnor som använder en kombination av östrogen och gestagen.

Graden av risk beror på behandlingstiden (se avsnitt 4.4).

Beräkning av absolut risk baserad på resultat från den största randomiserade placebokontrollerade studien (WHI-studien) och den största metaanalysen av prospektiva epidemiologiska studier presenteras nedan.

## Den största metaanalysen av prospektiva epidemiologiska studier

### Beräknad ökad risk för bröstcancer efter 5 års användning hos kvinnor med BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Ålder vid HRT-start (år)	Incidens per 1 000 kvinnor som aldrig använt HRT under en 5-årsperiod (50–54 år)*	Risikkvot	Antal extra fall per 1 000 kvinnor som använt HRT efter 5 år
<b>HRT med enbart östrogen</b>			
50	13,3	1,2	2,7
<b>Kombination östrogen-gestagen</b>			
50	13,3	1,6	8,0

\*Tagen från incidenstal i utgångsläget i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)

### Beräknad ökad risk för bröstcancer efter 10 års användning hos kvinnor med BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Ålder vid HRT-start (år)	Incidens per 1 000 kvinnor som aldrig använt HRT under en 10-årsperiod (50–59 år)*	Risikkvot	Ytterligare fall per 1 000 HRT-användare efter 10 år
<b>HRT med enbart östrogen</b>			
50	26,6	1,3	7,1
<b>Kombination östrogen-gestagen</b>			
50	26,6	1,8	20,8

\*Tagen från incidenstal i utgångsläget i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Obs! Eftersom bakgrundsincidensen för bröstcancer varierar mellan olika EU-länder, förändras även antalet extra fall av bröstcancer proportionellt.

### The US Women's Health Initiative (WHI) studierna - Adderad risk för bröstcancer efter 5 års användning

Ålder (år)	Incidensen bröstcancer per 1 000 kvinnor i placebogrupperna efter 5 år	Relativ risk (95 % KI)	Extra fall per 1 000 kvinnor som använt HRT under en 5 årsperiod (95 % KI)
<b>Enbart konjugerade östrogener</b>			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0)*
<b>Konjugerade östrogener + medroxiprogesteronacetat ‡</b>			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)

‡ När analysen begränsades till kvinnor som före studien inte hade använt HRT fanns ingen uppenbar ökad risk under de första 5 behandlingsåren: Efter 5 år var risken högre än hos icke-användare.

\*WHI-studien hos kvinnor utan livmoder, visade inte på någon ökad risk för bröstcancer.

### Risk för endometrie cancer

#### Postmenopausala kvinnor med kvarvarande livmoder

Risken för endometrie cancer är cirka 5 fall per 1 000 kvinnor med kvarvarande livmoder som inte använder HRT.

För kvinnor med kvarvarande livmoder rekommenderas inte användning av enbart östrogen HRT eftersom det ökar risken för endometrie cancer (se avsnitt 4.4).

Beroende på behandlingstidens längd och dosen östrogen, varierar riskökningen för endometrie cancer i epidemiologiska studier mellan 5 och 55 extra fall per 1 000 kvinnor i åldern mellan 50 och 65 år. Tillägg av ett gestagen till östrogen-behandlingen i åtminstone 12 dagar per cykel kan förebygga denna ökade risk. I studien 'Million Women Study' (MWS) visade fem års kombinerad HRT (sekventiell eller kontinuerlig) ingen ökad risk för endometrie cancer (Relativ Risk på 1,0 (0,8–1,2)).

### Ovarialcancer (äggstockscancer)

Användning av HRT med enbart östrogen eller kombinerat östrogen-gestagen 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 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 placebogrupperna 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)
<b>Kombinerat östrogen-gestagen (oralt)</b>			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

\* Studie på kvinnor utan livmoder

### Risk för kranskärslsjukdom

Risken för kranskärslsjukdom ökar något hos användare av kombinerat östrogen-gestagen HRT över 60 års ålder (se avsnitt 4.4).

### Risk för ischemisk stroke

Användningen av enbart östrogen och kombinerat östrogen-gestagen 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 placebogrupperna 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.

### 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. Därför förväntas inte några toxiska symtom uppträda ens om flera tabletter tas samtidigt. Vid akut överdos kan illamående, kräkningar och vaginalblödning hos kvinnor inträffa. Inget specifikt motgift är känt. Vid behov kan symptomatisk behandling ges.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Ovestin innehåller det naturliga kvinnliga hormonet estriol. Estriol är korttidsverkande då den endast har en kort receptorbindningstid i endometrie cellkärnan. Det ersätter minskad östrogenproduktion hos postmenopausala kvinnor och lindrar menopausala symtom. Estriol är särskilt effektivt vid behandling av urogenitala symtom. Vid atrofi i det nedre urogenitalområdet inducerar estriol normalisering av det urogenitala epitelet och hjälper att återställa den normala mikrofloran och vaginas fysiologiska pH. Som ett resultat ökar de urogenitala epitelcellernas resistens mot infektioner och inflammationer, vaginala besvär minskar, så som dyspareuni, torrhet, klåda, infektion i vagina och urinvägarna, miktionsproblem och mild urininkontinens.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter oral administrering av estriol sker en snabb och nästan fullständig absorption från magtarmkanalen. Maximal plasmakoncentration av okonjugerat estriol uppnås inom 1 timme. Efter oral administrering av 8 mg estriol är  $C_{max}$  cirka 200 ng/ml,  $C_{min}$  är cirka 20 ng/ml och  $C_{average}$  cirka 40 ng/ml.

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. 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

Estriol är en väl känd substans. Det finns inga prekliniska data av relevans för säkerhetsbedömningen utöver vad som redan beaktats i produktresumén.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Ovestin 1 mg tabletter:  
amylopektin  
magnesiumstearat  
potatisstärkelse

laktosmonohydrat.

Ovestin 2 mg tabletter:  
potatisstärkelse  
povidon  
kiseldioxid, kolloidal, vattenfri  
magnesiumstearat  
laktosmonohydrat.

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

5 år.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i rumstemperatur (+15 °C – +25 °C). Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.  
Fuktkänsligt.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Tabletterna är förpackade i blister av PVC-plast. Blistren är förslutna med aluminiumfolie och har en ytbeläggning på den sida som är i beröring med tabletter. Ett blister innehåller 30 tabletter. Blistren är förpackade i ytterkartong.

Ovestin 1 mg: 90 tabletter.  
Ovestin 2 mg: 30 tabletter, 90 tabletter.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda 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**

9659, 9660

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

11.5.1988 / 4.9.2007

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

1.2.2024