

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Ovesterin 0,5 mg vagitorier

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 vagitorium innehåller 0,5 mg östriol.
Beträffande hjälpämnen se 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Vagitorium

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Substitutionsterapi vid lokala östrogenbristsymtom, såsom atrofisk vaginit.

Begränsad erfarenhet föreligger av behandling av kvinnor över 65 år.

4.2 Dosering och administreringsätt

Ovesterin vagitorier införes djupt i slidan.

Initialbehandling: Ett vagitorium dagligen under 2-3 veckor (lämpligen i samband med sänggåendet).

Underhållsbehandling: Ett vagitorium 2 gånger per vecka.

Behandling kan påbörjas när helst det passar. Vid behandlingsstart och vid fortsatt behandling av postmenopausala symtom ska lägsta effektiva dos användas under kortast möjliga tid. Glömd dos ska appliceras så snart som möjligt. Dubblering av dos ska undvikas.

4.3 Kontraindikationer

- Pågående eller misstänkt bröstcancer
- Pågående eller misstänkt östrogenberoende malign tumör (t ex endometriecancer)
- Odiagnostiserad genital blödning
- Obehandlad endometriehyperplasi
- Pågående tromboembolisk sjukdom (djup ventrombos eller lungemboli)
- Aktiv eller nyligen genomgången arteriell tromboembolisk sjukdom (t.ex.angina, hjärtinfarkt)
- Akut eller tidigare leversjukdom så länge leverfunktionsvärdena ej normaliserats
- Känd överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne
- Porfyri

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Ovesterin vagitorier skall inte kombineras med östrogenpreparat för systemisk behandling, eftersom studier vad gäller säkerhet och risker vid östrogenkoncentrationer som uppnås vid kombinationsbehandling saknas.

Medicinsk undersökning/uppföljning av behandling

Innan hormonell substitutionsbehandling inleds eller återupptas skall en noggrann anamnestas, inkluderande uppgifter om ärftliga sjukdomar. En allmän medicinsk och gynekologisk undersökning, som också inkluderar undersökning av bröstet, skall göras med hänsyn tagen till patientens egen sjukhistoria och till kontraindikationer och varningar vid behandlingen. En noggrann värdering av balansen mellan risk och nytta bör göras regelbundet under hela behandlingstiden.

Behandling med Ovesterin vagitorier skall inte förskrivas för en längre period än 1 år utan förnyad allmänmedicinsk/gynekologisk bedömning om fortsatt behandling.

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 speciellt. Hänsyn ska tas till att dessa tillstånd i sällsynta fall kan återkomma eller förvärras vid behandling med Ovesterin:

- Uterusmyom eller endometriosis
- Tidigare egen tromboembolisk sjukdom eller riskfaktorer för detta (se nedan avsnittet "Venös tromboembolisk sjukdom");
- 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 endometriehyperplasi (se nedan avsnittet "Endometriehyperplasi");
- Epilepsi
- Astma
- Otskleros

Skäl till att genast avbryta behandlingen

Behandlingen bör avbrytas vid uppträdande av tillstånd, som återfinns under kontraindikationer samt i följande situationer:

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

Vid hormonell substitutionsbehandling med preparat med systemisk effekt ökar risken för endometriehyperplasi, vissa typer av cancer som bröst-, livmoder- och ovarialcancer samt venös tromboembolism, stroke och kranskärlssjukdom.

Endometriehyperplasi

Kvinnor med intakt livmoder som har vaginalblödning av okänd etiologi eller kvinnor med intakt livmoder som tidigare behandlats med östrogen utan tillägg av gestagen ska undersökas noga för att utesluta hyperstimulering/malignitet i endometriet innan behandling påbörjas. Risken för endometriecancer vid peroral behandling med enbart östrogen är avhängig både av behandlingstid och av östrogensdos. En ökad risk för endometriehyperplasi eller livmodercancer har ej satts i samband med behandling med Ovesterin vagitorier.

Bröst-, livmoder- och ovarialcancer

Systemisk behandling med östrogen kan öka risken för vissa typer av cancer, speciellt livmoder- och bröstcancer. Ovesterin vagitorier som administreras lokalt med en låg dos östriol förväntas inte ge en ökad risk för cancer.

Venös tromboembolisk sjukdom, stroke och kranskärlssjukdom

Substitutionsbehandling med preparat med *systemisk* effekt är förenad med en ökad risk för venös tromboembolism (VTE), stroke och kranskärlssjukdom. Ovesterin vagitorier, som innehåller en låg dos östriol för lokal behandling, förväntas inte ge en förhöjd risk för VTE, stroke och kranskärlssjukdom.

Andra tillstånd

Östrogener kan ge vätskeretention varför patienter med hjärtsjukdom eller nedsatt njurfunktion bör observeras noga under behandlingens första veckor. Patienter med svår njurinsufficiens skall noga observeras, då det kan förväntas att nivån av cirkulerande östriol är förhöjd.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Då Ovesterin administreras lokalt i låg dos förväntas inga kliniskt relevanta interaktioner.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Ovesterin är inte indicerat under graviditet.

Om graviditet inträffar under behandling med Ovesterin, ska behandlingen snarast avbrytas. De flesta epidemiologiska studierna har till dags dato inte visat några negativa effekter eller skador på foster när gravida kvinnor av misstag behandlats med östrogen.

Amning

Ovesterin är inte indicerat under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga effekter har observerats.

4.8 Biverkningar

Biverkningar med östriol brukar rapporteras hos 3-10 % av dem som behandlas. De är ofta övergående och kan vara ett tecken på att dosen är för hög.

Ca. 5-10 % av behandlade patienter kan förväntas uppleva lokal irritation.

Vanliga (>1/100)

Endokrina: Bröstspänning.

Urogenital.: Lokal irritation.

Mindre vanliga

GI: Illamående.

Urogenital.: Olaga vaginalblödning.

Sällsynta (<1/1000)

Allmänna: Vätskeretention.

Cirk.: Venös tromboembolism.

I början av behandlingen då slemhinnorna i vagina fortfarande är atrofiska, kan lokal irritation förekomma i form av värmekänsla och/eller klåda.

4.9 Överdoser

Toxiciteten för östriol är mycket låg. Överdoser av Ovesterin vagitorier 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 symptomatisk behandling ges.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: östrogener, ATC-kod: G03CA04.

Ovesterin innehåller östriol, som är en naturligt förekommande östrogen steroid. Lokal behandling med östriol motverkar degenerativa förändringar i vaginas slemhinnor som uppträder till följd av nedsatt östrogenproduktion i samband med menopaus. Vid atrofi i det nedre urogenitalområdet normaliserar östriol det urogenitala epitelet och återställer den normala mikrofloran och vaginas fysiologiska pH. Som ett resultat ökar de urogenitala epitelcellernas resistens mot infektioner och inflammationer, vaginala besvär minskar, såsom dyspareuni, torrhet, klåda, infektion i vagina och urinvägarna, miktionsproblem och mild urininkontinens.

Östriol är korttidsverkande p.g.a. sin korta bindningstid i cellkärnan. Man kan därför inte förvänta sig någon proliferation av endometriet när den totalt rekommenderade dagsdosen intas vid ett och samma tillfälle. Följaktligen är inte cyklisk administrering av ett gestagen nödvändigt och postmenopausala bortfallsblödningar förekommer inte.

Information från de kliniska prövningarna:

- Förbättring av vaginalsymtomen uppträdde under den första behandlingsmånaden.
- Vaginalblödning i samband med avslutad behandling med Ovesterin är sällsynt.
- Risken för ökad densitet i mammografiska bilder är lägre med östriol än med medelpotent östrogen.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Vaginalt applicerat östriol säkerställer bästa tillgänglighet på verkningsstället.

Under behandling sker en mycket ringa absorption av östriol. Efter en vaginal applikation av 0,5 mg östriol uppnås maximal plasmakoncentration av fritt östriol efter 1-2 timmar. Medelvärde är 0,6 nmol/l, vilket utgör ca. 20 % av den totala mängden östriol i serum. Ca 90 % av östriol är bundet till albumin. Till skillnad från andra former av östrogen sker knappast någon bindning till SHBG. Metabolismen av östriol består i princip av konjugering och dekonjugering under enterohepatisk cirkulation. Elimineringen sker gradvis. Halveringstiden för eliminationen för östriol är 9-10 timmar. Av den totala koncentrationen i plasma är 80 % konjugerat. Östriol utsöndras huvudsakligen via urinen efter konjugering, både direkt och indirekt efter enterohepatisk cirkulation. Endast en liten del ($\pm 2\%$) utsöndras via faeces, huvudsakligen som icke konjugerat östriol.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

De toxikologiska egenskaperna hos östriol är väl kända. Det finns inga prekliniska data av relevans för säkerhetsbedömningen utöver vad som redan beaktats i produktresumén.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Härdfett

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vagitorierna förpackas i blister av PVC/PE plast.

15 st

30 st

6.6 Anvisningar för användning och hantering samt destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

N.V. Organon

P.O. Box 20

NL-5340 BH Oss

Nederländerna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10048

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännande: 1984-02-03

Förnyat godkännande: 2001-07-01 / 2006-07-01

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2006-10-20