

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Ovestin 0,5 mg leggangastílar.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver leggangastíll inniheldur 0,5 mg af estríóli.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

Hjálparefni með þekkta verkun

Makrógólsterýleter og glýcerylricínólat

3. LYFJAFORM

Leggangastíll.

Hvítir eða kremlitaðir leggangastílar oddlaga á öðrum endanum.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðhöndlun einkenna vegna estrógenskorts í leggöngum:

Til meðferðar við rýrnun slímhúðar í leggöngum vegna estrógenskorts hjá konum eftir tíðahvörf.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Ovestin er lyf sem inniheldur eingöngu estrógen sem gefa má konum hvort sem þær eru með leg eða ekki.

Skammtar

- Við rýrnun í neðri hluta þvag- og kynfæra:

1 leggangastíll einu sinni á dag fyrstu vikunnar (að hámarki í 4 vikur), en eftir því sem dregur úr einkennum er skammturinn smám saman, minnkaður, þar til viðhaldsskammti (1 leggangastíll tvisvar sinnum í viku) er náð.

Ef sjúklingurinn gleymir skammti á að koma stílnum fyrir eins fljótt og auðið er nema að það uppgötvist þann dag sem gefa á næsta skammt. Í slíkum tilvikum á ekki að gefa skammt sem hefur gleymst og gefa næsta skammt á venjulegum tíma. Aldrei má nota 2 skammta sama daginn.

Sérstakir sjúklingahópar

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Konur með bráðan lifrarsjúkdóm eða sögu um lifrarsjúkdóm skulu ekki nota Ovestin, ef niðurstöður rannsókna á lifrarstarfsemi eru ekki orðnar eðlilegar aftur.

Lyfjagjöf

Ovestin leggangastíla á að setja djúpt í leggöng, rétt fyrir svefn á kvöldin.

Til þess að meðhöndla einkenni eftir tíðahvörf á að nota lágsta, virka skammt í eins stuttan tíma og mögulegt er (sjá einnig kafla 4.4).

Ekki er ráðlagt að bæta prógestageni við meðferð með Ovestin leggangakremi eða leggangastílum, þar sem altæk útsetning fyrir estríóli helst innan marka þess sem telst eðlilegt eftir tíðahvörf við notkun tvisvar í viku (sjá þó kafla 4.4).

Konur sem eru ekki á hormónauppbótarmeðferð og konur sem eru að skipta af samfelldri samsettri hormónauppbótarmeðferð mega hefja meðferðina hvenær sem er. Konur sem skipta af lotubundinni hormónauppbótarmeðferð ættu að hefja Ovestin meðferð einni viku eftir að lotu lýkur.

4.3 Frábendingar

- Þekkt, saga eða grunur um brjóstakrabbamein;
- Þekkt estrógenháð illkynja æxli eða grunur um slíkt æxli (t.d. krabbamein í legslímhúð);
- Blæðing frá leggöngum af óþekktum orsökum;
- Ómeðhöndlaður ofvöxtur í legslímhúð;
- Saga um eða yfirstandandi segamyndun í bláæð (segamyndun í djúpum bláæðum, lungnasegarek);
- Þekkt tilhneiging til segamyndunar (t.d. prótein-C-, prótein-S- eða andtrombínskortur, sjá kafla 4.4);
- Nýleg eða yfirstandandi segamyndun í slagæðum (t.d. hjartaöng, hjartadrep);
- Bráður lifrarsjúkdómur eða saga um lifrarsjúkdóm ef niðurstöður rannsókna á lifrarstarfsemi eru ekki orðnar eðlilegar aftur;
- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1;
- Porfyria.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Við meðferð við einkennum tíðahvarfa á einungis að hefja hormónauppbótarmeðferð við einkennum sem hafa neikvæð áhrif á lífsgæði. Í öllum tilvikum á að meta vandlega áhættu og ávinning að minnsta kosti árlega og aðeins skal halda hormónauppbótarmeðferð áfram svo lengi sem ávinningurinn er meiri en áhættan.

Takmarkaður fjöldi rannsókna hefur verið gerður á áhættu sem fylgir hormónauppbótarmeðferð við snemmkomnum tíðahvörfum. Vegna lítillar raunáhættu fyrir yngri konur mun hlutfallið milli áhættu og ávinnings hjá þessum konum væntanlega vera hagstæðara en hjá eldri konum.

Læknisskoðun/rannsóknir

Áður en hormónauppbótarmeðferð er hafin eða hefst að nýju á að skrá nákvæma sjúkrasögu sjúklingsins og fá upplýsingar um fjölskyldusögu. Læknisskoðun (þar með talið kvenskoðun og brjóstaskoðun) á að taka mið af þessu og af frábendingum og varnaðarorðum við notkun. Meðan á meðferð stendur er reglulegt eftirlit ráðlagt, þar sem tíðni og eðli þess er aðlagð að hverri einstakri konu. Upplýsa skal konur um hvaða breytingar á brjóstum beri að tilkynna til læknis. Rannsóknir, þar á meðal viðeigandi myndgreiningaraðferðir, t.d. brjóstamyndataka, ætti að framkvæma í samræmi við gildandi verklagsreglur og aðlaga að klínískum þörfum hverrar konu.

Aðstæður sem kalla á eftirlit:

Ef einhver eftirtalinn sjúkdóma/áhættuþátta er fyrir hendi, hefur verið til staðar áður, og/eða hefur versnað á meðgöngu eða við fyrri hormónameðferð, skal hafa náð eftirlit með sjúklingi.

Hafa skal hugfast að þetta getur komið upp á ný eða versnað meðan á meðferð með Ovestin stendur, sérstaklega:

- Sléttvöðvaæxli (sléttvöðvahnútar í legi) eða legslímuvilla
- Áhættuþættir fyrir segarekssjúkdómum (sjá aftar)
- Áhættuþættir fyrir estrógenháðum æxlum, t.d. arfgengt brjóstakrabbamein í nánustu fjölskyldu
- Háþrýstingur
- Lifrarsjúkdómar (t.d. lifrarkirtilæxli)
- Sykursýki með eða án fylgikvilla í æðakerfi
- Gallsteinar

- Mígreni eða (svæsin) höfuðverkur
- Rauðir úlfar (SLE, systemic lupus erythematosus)
- Saga um ofvöxt legslímhúðar (sjá aftar)
- Flogaveiki
- Astmi
- Snigilgluggahersli (otosclerosis)

Ástæður fyrir að stöðva tafarlaust meðferð

Stöðva á meðferð ef fráþending kemur fram og við eftirfarandi aðstæður:

- Gulu eða skerðing á lifrarástærsemi
- Verulega hækkun á blóðþrýstingi
- Nýtilkomið mígreni
- Þungun

Ofvöxtur legslímhúðar og krabbamein

- Hjá konum með leg er aukin hættu á ofvexti og krabbameini í legslímhúð þegar altæk estrógen eru gefin ein sér til lengri tíma.
- Ekki er ráðlagt að bæta prógestageni við meðferð með Ovestin leggangakremi eða leggangastílum, þar sem altæk útsetning fyrir estríóli helst innan marka þess sem telst eðlilegt eftir tíðahvörf við notkun tvisvar í viku.
- Áhrif á og öryggi legslímhúðar við langtímanotkun (lengur en eitt ár) eða endurtekna notkun staðbundinna estrógena í leggöng er óþekkt. Ef meðferð er endurtekin skal þar af leiðandi endurskoða hana að minnsta kosti árlega.
- Estrógenörvun án mótvægisáðgerða, getur leitt til forstigsbreytinga eða illkynja krabbameinsbreytinga í legslímuleifum eftir legslímuvillu. Þar af leiðandi skal gæta varúðar við notkun þessa lyfs hjá konum sem hafa farið í legnám vegna legslímuvillu, sérstaklega ef vitað er að þær bera í sér leifar legslímuvillu.
- Ef vart verður við blæðingu eða punktblæðingu meðan á meðferð stendur skal rannsaka orsökina, mögulega með því að taka vefjasýni úr legslímhúð til þess að útiloka krabbameinsbreytingar í legslímhúð.

Til þess að koma í veg fyrir örvun legslímhúðar má hvorki gefa lyfið oftar en einu sinni á dag (0,5 mg af estríóli) né nota hámarksskammt lengur en fáeinar vikur (**að hámarki í 4 vikur**). Ein faraldsfræðileg rannsókn hefur sýnt að langtíma meðferð með litlum skömmtum af estríóli til inntöku, en ekki estríóli í leggöng, getur aukið hættu á krabbameini í legslímhúð. Þessi áhætta fór vaxandi eftir því sem meðferðin stóð lengur yfir en gekk til baka á einu ári eftir að meðferð var hætt. Þessi aukna áhætta leiddi aðallega til lítið ífarandi og vel þroskaðra æxla.

*Eftirtaldir áhættuþættir hafa verið tengdir við **altæka** notkun hormónauppbótarmeðferðar og eiga að minna leyti við um Ovestin leggangakrem eða leggangastíla, þegar altæk útsetning fyrir estríóli helst nálægt því sem telst eðlilegt eftir tíðahvörf við notkun tvisvar í viku. Engu að síður skal taka tillit til þeirra við langvarandi eða endurtekna notkun lyfsins.*

Brjóstakrabbamein

Faraldsfræðileg rannsóknargögn úr stórrí safngreiningu benda ekki til aukinnar hættu á brjóstakrabbameini hjá konum, án sögu um brjóstakrabbamein, sem nota lágskammta estrógenlyf í leggöng. Það er ekki þekkt hvort lágskammta estrógenlyf í leggöng örvi endurkomu brjóstakrabbameins..

Hormónauppbótarmeðferð, sérstaklega samsett meðferð með estrógeni og prógestageni, eykur þéttni í brjóstvef sem kemur fram á röntgenmyndum af brjóstum og getur gert það að verkum að erfiðara sé að greina brjóstakrabbamein á röntgenmyndum. Í klínískum rannsóknum hefur verið greint frá því að minni líkur séu á aukinni þéttni í brjóstavef sem sést í brjóstamyndatöku hjá konum sem fá meðferð með estríóli eingöngu en þeim sem fá meðferð með öðrum estrógenum.

Í nokkrum tilfella-viðmiða rannsóknum kom ekki fram tenging estríóls við aukna hættu á brjóstakrabbameini, ólíkt öðrum estrógenum. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er þó enn ekki

ljóst. Því er mikilvægt að ræða við sjúklinginn um hættuna á því að fá brjóstakrabbamein og að metið sé hlutfallið milli áhættu og ávinnings af hormónauppbótarmeðferð.

Krabbamein í eggjastokkum

Krabbamein í eggjastokkum er mun sjaldgæfara en brjóstakrabbamein.

Faraldsfræðileg gögn úr stórum safngreiningum benda til lítilla aukinnar hættu hjá konum sem nota **altæk** hormónauppbótarylif sem innihalda eingöngu estrógen, sem kemur fram innan 5 ára notkunar og minnkar með tímanum eftir að meðferð er hætt.

Bláæðasegarek

- **Altæk** hormónauppbótarmeðferð er tengd 1,3-3 sinnum meiri hættu á segareki í bláæðum (VTE), þ.e. segamyndun í djúpum bláæðum eða lungnasegareki. Algengara er að slíkt komi fyrir á fyrsta ári hormónauppbótarmeðferðar en síðar (sjá kafla 4.8).
- Sjúklingar með þekkta tilhneigingu til segamyndunar í bláæðum eru í aukinni hættu á bláæðasegareki. Hormónauppbótarmeðferð getur aukið þessa hættu. Af þessum ástæðum mega þessir sjúklingar ekki fá hormónauppbótarmeðferð (sjá kafla 4.3).
- Almenn þekktir áhættuþættir fyrir segareki í bláæðum eru m.a. notkun estrógena, hár aldur, stórar skurðaðgerðir, langvarandi rúmlega/takmörkun á hreyfingu, offita (BMI > 30 kg/m²), meðganga/tímabilið rétt eftir fæðingu, rauðir úlfar og krabbamein. Ekki er samhljóma álit um tengsl milli æðahnúta og bláæðasegareks.
- Eins og á við um alla sjúklinga, sem eru nýkomnir úr skurðaðgerð, skal íhuga forvarnarráðstafanir til þess að fyrirbyggja bláæðasegamyndun í kjölfar aðgerðar. Mælt er með að gera tímabundið hlé á hormónauppbótarmeðferð í 4-6 vikur fyrir valkvæða aðgerð, ef búast má við langvarandi rúmlegu/takmörkun á hreyfingu eftir aðgerðina. Ekki má hefja meðferð á ný fyrr en konan hefur fulla fótaferð/hreyfigetu.
- Konum sem aldrei hafa fengið bláæðasegarek en eiga fyrstu gráðu ættingja með sögu um bláæðasegarek á unga aldri, má bjóða skimun eftir að veittar hafa verið nákvæmar upplýsingar um takmarkanir hennar (með skimun er aðeins hægt að greina lítinn hluta þeirra galla sem valda tilhneigingu til segamyndunar). Ef galli greinist, sem veldur tilhneigingu til segamyndunar, sem er af öðrum toga en það sem olli segareki hjá ættingjum, eða ef gallinn er alvarlegur (t.d. andthrombin-, prótein-S- eða prótein-C skortur eða fleiri en einn galli greinist) má konan ekki fá hormónauppbótarmeðferð.
- Hjá konum, sem þegar eru á **langvinnri** segavarnarmeðferð, þarf að meta vandlega ávinning og áhættu af hormónauppbótarmeðferð.
- Ef bláæðasegarek verður, eftir að meðferð er hafin, á að stöðva meðferð með lyfinu. Ráðleggja á sjúklingum að hafa tafarlaust samband við lækinn ef þeir verða varir við einkenni sem geta bent til segareks (t.d. sársaukafulla bólgu í fótlegg, skyndilegan verk fyrir brjósti, andnaud).

Kransæðasjúkdómar

Estrógen eingöngu

Upplýsingar úr slembuðum samanburðarrannsóknum sýna ekki aukna hættu á kransæðasjúkdómi hjá konum sem hafa gengist undir legnám, sem fá **altæka** meðferð með estrógeni eingöngu.

Heilaslag vegna blóðþurrðar

Altæk meðferð með estrógeni eingöngu tengist allt að 1,5-faldri aukningu á hættu á heilaslagi vegna blóðþurrðar. Hlutfallsleg áhætta breytist ekki með hækkandi aldri eða eftir því hve langur tími er liðinn frá tíðahvörfum. Þar sem hættan á heilaslagi, áður en meðferð hefst, er að miklu leyti háð aldri, eykst heildaráhættan á heilaslagi með hækkandi aldri hjá konum sem eru á hormónauppbótarmeðferð (sjá kafla 4.8).

Samhliða notkun á lyfjum við Lifrabólgu C

Við klínískar samanburðarrannsóknir með lyfjasamsetningu til meðferðar með ombitasvir hýdrat / paritaprevir hýdrat / ritonavir með eða án dasabuvir, var hækkun ALAT upp í meira en 5 föld efri mörk eðlilegra gilda (ULN-gilda) marktækt algengari hjá konum sem nota lyf sem innihalda etinýlestradíól. Hjá konum sem nota estrógen, annað en etinýlestradíól, t.d. estradíól, estríól og samtengd estrógen, var hækkun á gildi ALAT svipuð og hjá þeim sem fengu engin estrógen; hins

vegar, vegna þess hve lítill fjöldi sjúklinga tók þessi önnur estrógen, skal gæta varúðar við samhliða lyfjagjöf með samsettu lyfi með ombitasvir hýdrat / paritaprevir hýdrat / ritonavir með eða án dasabuvir. (Sjá kafla 4.5.)

Aðrir sjúkdómar

- Estrógen geta valdið vökvæðun og því skal hafa náð eftirlit með sjúklingum með hjarta- eða nýrnasjúkdóma.
- Við meðferð með estrógeni eða hormónauppbótarmeðferð þarf að fylgjast náð með konum sem eru með þríglyseríðahækkun áður en meðferðin hefst, þar sem í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá mikilli þríglyseríðahækkun, sem hefur leitt til brisbólgu í tengslum við meðferð með estrógeni hjá konum með þennan sjúkdóm.
- Utanaðkomandi estrógen kunna að kalla fram eða auka einkenni arfgengs og áunnins ofnæmisbjúgs.
- Estrógen auka magn skjaldvakabindandi glóbúlíns (TBG) í blóðrás sem leiðir til hækkaðra gilda skjaldkirtilhormóna í blóðrás, mælt með próteinbundnu joði (PBI), T4 gildum (mæld með súlu- eða geislaónæmismælingu) eða T3 gildum mæld með geislaónæmismælingu). Resinupptaka T3 minnkar, sem endurspeglast í hækkuðum gildum TBG. Þéttni óbundins T4 og T3 er óbreytt. Sermisþéttni annarra bindipróteina getur aukist, þ.e.a.s. barksterabindandi glóbúlíns (CBG), kynhormónabindandi glóbúlíns (SHBG), sem hefur í för með sér aukningu á barksterum og kynhormónum í blóðrásinni. Þéttni óbundinna eða líffræðilegra virkra hormóna breytist ekki. Hækkun getur orðið á öðrum plasmapróteinum (angiotensín/reninhvarfefni, alfa-1 andtripsíni, ceruloplasmini). Hormónauppbótarmeðferð bætir ekki vitræna starfsemi. Komið hafa fram nokkrar vísbendingar um aukna hættu á hugsanlegum vitglöpum hjá konum sem hefja samfellda samsettra meðferð eða meðferð með estrógeni eingöngu, eftir 65 ára aldur. Ovestin er ekki ætlað sem getnaðarvörn

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Vegna staðbundinnar notkunar í leggöngum og lágmarks altæks frásogs er ólíklegt að nokkrar klínískt marktækar milliverkanir við önnur lyf komi fram við notkun Ovestin. Þó þarf að taka tillit til mögulegra milliverkana við önnur lyf ætluð til staðbundinnar notkunar í leggöngum.

Eftirtöldum milliverkunum, hefur verið lýst við notkun samsettra getnaðarvarnataflna, og gætu einnig skipt máli við notkun Ovestin.

Umbrot estrógena geta aukist við samhliða notkun lyfja sem vitað er að örva ensím sem valda umbrotum lyfja, einkum cýtókróm P450 ensím, eins og krampastillandi lyfja (t.d. fenóbarbital, fenýtóín, karbamazepín) og lyfja við sýkingum (t.d. rifampísín, rifabútín, nevirapín, efavírenz).

Þótt ritonavír og nelfínávír séu þekkt sem öflugir hemlar, sýna þau aftur á móti örvandi eiginleika þegar þau eru notuð samhliða sterahormónum.

Náttúrulyf sem innihalda jóhannesarjurt (*Hypericum Perforatum*) geta aukið umbrot estrógena.

Klínískt geta aukin umbrot estrógena leitt til minni verkunar og breytinga á blæðingamynstri frá legi.

Meðferð með estrógeni getur leitt til minnkunar á óbundnu thyroxíni og aukningar á TSH hjá konum með skjaldvakabrest sem eru á meðferð með levothyroxíni. Nauðsynlegt getur verið að auka levothyroxín skammt.

Við klínískar samanburðarrannsóknir með lyfjasamsetningu til meðferðar með ombitasvir hýdrat / paritaprevir hýdrat / ritonavir með eða án dasabuvir, var hækkun ALAT upp í meira en 5 föld efri mörk eðlilegra gilda (ULN-gilda) marktækt algengari hjá konum sem nota lyf sem innihalda etínýlestradíól. Hjá konum sem nota estrógen, annað en etínýlestradíól, t.d. estradíól, estríól og samtengd estrógen, var hækkun á gildi ALAT svipuð og hjá þeim sem fengu engin estrógen; hins vegar, vegna þess hve lítill fjöldi sjúklinga tók þessi önnur estrógen, skal gæta varúðar við samhliða

lyfjagjöf með samsettu lyfi með ombitasvir hýdrat / paritaprevir hýdrat / ritonavir með eða án dasabuvir. (Sjá kafla 4.4.)

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Frjósemi

Ovestin er eingöngu ætlað til meðferðar hjá konum eftir tíðahvörf (af náttúrulegum ástæðum eða vegna skurðaðgerðar).

Meðganga

Ekki má nota Ovestin á meðgöngu. Ef þungun á sér stað meðan á meðferð með Ovestin stendur skal stöðva meðferðina samstundis.

Niðurstöður faraldsfræðilegra rannsókna á notkun estrógena fyrir slysi, hafa fram að þessu ekki bent til vanskapandi eða fósturskemmandi áhrifa.

Brjóstgjöf

Konur sem hafa barn á brjósti mega ekki nota Ovestin. Estríól skilst út í brjóstamjólk og getur dregið úr mjólkurmyndun.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Ovestin hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni sjúklinga til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Greint hefur verið frá aukaverkunum hjá 3-10% af þeim sem fengu meðferð. Þessar aukaverkanir eru yfirleitt skammvinnar, en geta einnig gefið til kynna að skammtur sé of stór.

Um 5-10% sjúklinga geta átt von á að finna fyrir staðbundinni ertingu.

Eftirfarandi aukaverkana hefur verið getið í birtu efni og hafa sést við lyfjagát.

<u>Líffæraflokkur</u>	<u>Aukaverkanir</u>
Efnaskipti og næring	
Mjög sjaldgæfar (>1/10.000 og <1/1.000)	Vökvasöfnun
Meltingarfæri	
Sjaldgæfar (>1/1.000 og <1/100)	Ógleði
Æxlunarfæri og brjóst	
Algengar (>1/100 og <1/10)	Brjóstaspenna eða verkir í brjóstum
Sjaldgæfar (>1/1.000 og <1/100)	Blettablæðingar, útferð
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Algengar (>1/100 og <1/10)	Staðbundin erting**
Tíðni ekki þekkt	Flensulík einkenni

**Við upphaf meðferðar þegar slímhúð í leggöngum er enn rýr getur staðbundin erting komið fram sem hitatilfinning og/eða kláði.

Áhrif heils lyfjaflokks (class effects) tengd altækri hormónauppbót. *Eftirtaldir áhættuþættir hafa verið tengdir við altæka notkun hormónauppbótarmeðferðar og eiga að minna leyti við um Ovestin leggangakrem eða leggangastíla, þegar altæk útsetning fyrir estríóli helst nálægt því sem telst eðlilegt eftir tíðahvörf við notkun tvisvar í viku.*

Krabbamein í eggjastokkum

Notkun **altækra** hormónauppbótarlyfja hefur verið tengd við lítilla aukna hættu á greiningu krabbameins í eggjastokkum (sjá kafla 4.4).

Safngreining á 52 faraldsfræðilegum rannsóknum greindi frá aukinni hættu á krabbameini í eggjastokkum hjá konum sem nota altæk hormónauppbótarlyf samanborið við konur sem hafa aldrei notað hormónauppbótarlyf (hlutfall 1,43; 95% öryggisbil 1,31 - 1,56). Hjá konum á aldrinum 50 til 54

ára sem nota hormónauppbótarmeðferð í 5 ár veldur þetta um 1 viðbótartilviki hjá hverjum 2000 notendum. Hjá konum á aldrinum 50 til 54 ára sem nota ekki hormónauppbótarlyf munu um 2 konur af 2000 greinast með krabbamein í eggjastokkum á 5 ára tímabili.

Hætta á bláæðasegareki

Altæk hormónauppbótarmeðferð tengist 1,3- til 3-faldri aukningu á hlutfallslegri hættu á bláæðasegareki, þ.e.a.s. segamyndun í djúpum bláæðum eða lungnasegareki. Líkurnar á slíkum tilvikum eru mestar á fyrsta ári hormónauppbótarmeðferðar (sjá kafla 4.4.). Niðurstöður WHI-rannsóknanna eru sýndar hér fyrir neðan.

WHI-rannsóknir – viðbótaráhætta á bláæðasegareki á 5 ára tímabili notkunar

Aldursbil (ár)	Tíðni yfir 5 ára tímabil, hjá hverjum 1.000 konum í lyfleysuhópnum	Áhættustig og 95% CI	Viðbótartilvik hjá hverjum 1.000 konum, sem eru á hormónauppbótarmeðferð
Eingöngu estrógen til inntöku*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)

*Rannsókn hjá konum án legs.

Hætta á heilaslagi vegna blóðþurrðar

Altæk hormónauppbótarmeðferð tengist allt að 1,5-falt aukinni hlutfallslegri hættu á heilaslagi vegna blóðþurrðar. Hættan á heilaslagi vegna blæðingar eykst ekki við uppbótarmeðferð með hormónum.

Þessi aukning hlutfallslegrar áhættu er ekki háð aldri eða meðferðarlengd en þar sem grunnáhætta er mjög háð aldri, eykst heildaráhætta á heilaslagi með hækkandi aldri hjá konum á hormónauppbótarmeðferð, sjá kafla 4.4.

WHI-rannsóknir í heild – viðbótaráhætta fyrir heilaslagi vegna blóðþurrðar* á 5 ára meðferðartímabili

Aldursbil (ár)	Tíðni á 5 ára tímabili hjá hverjum 1.000 konum í lyfleysuhópnum	Áhættustig og 95% CI	Viðbótartilvik, hjá hverjum 1.000 konum, sem eru á hormónauppbótarmeðferð yfir 5 ára tímabil
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

* Ekki var gerður greinarmunur á heilaslagi vegna blóðþurrðar og heilaslagi vegna blæðingar

Greint hefur verið frá öðrum aukaverkunum í tengslum við notkun **altækra** estrógen/prógestagen meðferðar.

- Estrógenháð, góðkynja og illkynja æxli, t.d. krabbamein í legslímhúð. Sjá nánari upplýsingar í kafla 4.3 og 4.4
- Sjúkdómar í gallblöðru
- Kvillar í húð og undirhúð: Þungunarfrennur (chloasma), regnbogaroðasótt, rósahnútar, æðapurpuri
- Hugsanleg vitglöp hjá konum eldri en 65 ára (sjá kafla 4.4)

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Bráð eiturverkun af estríóli hjá dýrum eru mjög lítil. Ofskömmun Ovestin eftir gjöf í leggöng er ólíkleg.

Einkenni:

Ef mikið magn er tekið inn getur komið fram ógleði, uppköst og blæðingar frá leggöngum hjá konum.

Meðferð:

Ekkert sértækt mótefni er þekkt. Veita má meðferð við einkennum ef þörf krefur.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Náttúruleg og hálf-samtengd (hálf-sýntetísk) östrógen, óblönduð lyf, ATC-flokkun: G03CA04.

Verkunarháttur

Ovestin leggangastílar innihalda náttúrulega kvenhormónið estríól. Ólíkt öðrum östrógenum er estríól skammverkandi. Það bætir upp skort á östrógenmyndun. Við rýrnun leggangaslímhúðar örvar estríól sem gefið er í leggöng myndun eðlilegs þekjuvefs þvag- og kynfæra og hjálpar til við að koma örflóru og sýrustigi legganga í eðlilegt horf.

Meðhöndlun einkenna östrógenskorts í leggöngum: Östrógen gefið í leggöng linar einkenni slímhúðarrýrnunar í leggöngum vegna östrógenskorts hjá konum eftir tíðahvörf.

Upplýsingar úr klínískum rannsóknum

Það dró úr einkennum tíðahvarfa á fyrstu vikum meðferðar

Mjög sjaldgæft var að tilkynnt væri um blæðingar frá leggöngum eftir meðferð með Ovestin.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Gjöf estríóls í leggöng tryggir staðbundið kjöraðgengi á verkunarstað. Estríól frásogast einnig í blóðrásina eins og sjá má á snöggri hækkun á óbundnu estríóli í plasma.

Dreifing

Hámarksþéttni í plasma næst 1-2 klst. eftir notkun.

Eftir gjöf 0,5 mg af estríóli í leggöng er C_{max} u.þ.b. 100 pg/ml, C_{min} u.þ.b. 25 pg/ml og $C_{average}$ u.þ.b. 70 pg/ml. Eftir daglega notkun 0,5 mg af estríóli í leggöng í 3 vikur hafði $C_{average}$ minnkað í 40 pg/ml. Eftir notkun estríól kreams í 12 vikur í klínískri rannsókn var miðgildi þéttni í plasma, mælt 12 klukkustundum eftir gjöf, 8,5 pg/ml (fjórðungabil (interquartile range) 3,3-24,3). Eftir notkun þrisvar í viku í tímabil sem var að miðgildi 21 mánuður (fjórðungabil 9,2-38,4) var miðgildi þéttni estríóls í sermi hjá langtímanotendum (chronic group) 5,5 pg/ml (fjórðungabil 1,9-10,2).

Umbrot

Næstum allt estríólið (90%) binst albúmíni í plasma og ólíkt öðrum östrógenum binst estríól einungis í óverulegu magni kynhormónabindiglóbúlíni (SHBG). Estríól umbrotnar aðallega með samtengingu og aftengingu (deconjugation) í hringrás um lifur.

Brotthvarf

Estríól, endanlega umbrotsefnið, skilst aðallega út með þvagi í bundnu formi. Aðeins lítill hluti ($\pm 2\%$) skilst út með hægðum, aðallega sem óbundið estríól.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Engar sérstakar upplýsingar liggja fyrir.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Hörð fita með aukaefnum (makrógólsterýleter og glýcerylrícínólat)

.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Plastþynnur.

Pakkningastærð:

15 stk.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Aspen Pharma Trading Limited

3016 Lake Drive

Citywest Business Campus

Dublin 24

Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

860040 (IS).

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 1. janúar 1988.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 11. október 2007.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

11. janúar 2024.