

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1.Име на лекарственият продукт:

Ovestin® 0.5 mg pessaries
Овестин супозитории 0.5 mg

2.Количествен и качествен състав:

Всеки супозиторий съдържа лекарствено вещество Estriol 0.5.

За помощни вещества виж раздел 6.1.

3.Лекарствена форма

Влагалищни супозитории.
Бели до леко кремаво оцветени песарии с формата на торпедо.

4.Клинични данни

4.1. Показания

- Хормоно-заместителна терапия за лечение на атрофия на долните уrogenитални пътища, обусловена от недостиг на естроген.
- Пред- и следоперативно лечение при постменопаузални жени, подложени на вагинални операции.
- Спомагателно диагностично средство при съмнителна атрофична цервикална намазка.

4.2. Дозировка и начин на приложение

- За атрофия на долните сегменти на уrogenиталния тракт:
По 1 супозиторий дневно през първите седмици, след което дозата постепенно се понижава на база облекчаване на симптомите, докато се постигне поддържаща доза (например 1 супозиторий два пъти седмично).
- За пред- и следоперативна терапия на постменопаузални жени подложени на вагинални операции:
По 1 супозиторий на ден, две седмици преди операцията; 1 супозиторий два пъти седмично, две седмици след операцията.
- Като спомагателно диагностично средство в случай на съмнителна атрофична цервикална намазка:
1 супозиторий през ден, една седмица преди вземане на нова намазка.

Супозиториите Ovestin се поставят във влагалището, вечер преди лягане. Пропуснатата доза трябва да се приложи веднага щом това бъде установено, освен ако времето не съвпада с приема на следващата по ред доза. В този случай пропуснатата доза трябва да се прескочи, и да се приложи направо следващата по ред доза. Никога не трябва да се прилагат две дози наведнъж!



При започване или продължение на лечението на постменопаузалните симптоми, трябва да се прилага минималната ефективна доза за минимален период от време (виж раздел 4.4).

При жени, които не са използвали хормоно-заместителна терапия досега или жени които досега са се лекували с комбинирана хормоно-заместителна терапия, преминаването към лечение с Ovestin може да започне веднага. Жени, които досега са приемали цикличен хормоно-заместителен препарат, следва да започнат лечение с Ovestin една седмица след приключването на последният цикъл на лечение.

4.3. Противопоказания

- Доказан или суспектен рак на гърдата
- Доказан или суспектен естроген-зависим злокачествен тумор (ендометриален карцином)
- Неизяснени влагалищни кръвотечения
- Нелекувана ендометриална хиперплазия
- Минала анамнеза за идиопатична или настояща анамнеза за венозна тромбоемболия (дълбоки венозни тромбози, белодробен емболизъм)
- Минала или настояща анамнеза за артериална тромбоемболия (angina pectoris, миокарден инфаркт)
- Остро чернодробно заболяване, или анамнеза за минали чернодробни заболявания, ако чернодробните функции не са в норма.
- Доказана свръхчувствителност към активното лекарствено вещество или помощните вещества.
- Порфирия

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

За лечение след менопаузата, хормоно-заместителна терапия следва да бъде прилагана само за симптоми, които влошават качеството на живот. Във всички случаи трябва да се направи внимателна оценка на възможните рискове и евентуалните ползи поне веднъж годишно, а хормоно-заместителната терапия следва да бъде прилагана само докато ползата е по-голяма от рисковете.

Медицински прегледи/проследяване

- *Преди започване на лечението, трябва да се снее изчерпателна лична и фамилна анамнеза на пациентката. Съобразно с установените данни, както и с противопоказанията и предупрежденията при употреба трябва да се проведе физикален преглед (включващ гърдите и тазовите органи). Препоръчва се провеждане на периодични прегледи по време на лечението, като тяхната честота и естество се определя индивидуално. На жените трябва да се обясни за какви промени в гърдите трябва да уведомят своя лекар. Профилактичните прегледи на гърдите и/или мамографии трябва да се провеждат според възприетите нормативи при здрави жени, съобразени с клиничните нужди на конкретните пациентки.*



Заболявания, които се нуждаят от лекарско наблюдение

Ако някои от по-долу изброените заболявания са налице, ако има минала анамнеза за тях или за усложнения по време на минала бременност или предишни хормонални лечения, по време на лечението пациентката трябва да се наблюдава от лекар. Трябва да се вземе под внимание, че е възможно тези състояния да се повторят или обострят по време на лечението с Ovestin, по-специално :

- Лейомиома (uterine fibroids) или ендометриоза
- Минала анамнеза за тромбоемболични нарушения или наличие на рискови фактори (виж по-долу)
- Рискови фактори относно естроген-зависими тумори, 1-ва степен наследственост за рак на гърдата
- Високо кръвно налягане
- Остри чернодробни нарушения (чернодробен аденом)
- Diabetes mellitus със или без съдови усложнения
- Холестатична жълтеница
- Мигрена или тежко главоболие
- Lupus erythematosus
- Минала анамнеза за ендометриална хиперплазия (виж по-долу)
- Епилепсия
- Астма
- Отосклероза

Основания за незабавно прекъсване на лечението

Лечението трябва да се преустанови в случай на открити противопоказания като по-долу изброените случаи :

- Жълтеница или влошаване на чернодробната функция
- Значително повишаване на кръвното налягане
- Новопоявило се главоболие от мигренозен тип
- Бременност

Ендометриална хиперплазия :

За предотвратяване на ендометриална стимулация, дневната доза не трябва да надвишава 1 апликационна доза (0.5 mg estriol), като тази максимална доза не трябва да се прилага за по-дълъг период от няколко седмици.

Рак на гърдата

- Резултатите от рандомизирано плацебо-контролирано клинично проучване - Women's Health Initiative (WHI), както и епидемиологичните изследвания, включително Million Women Study (MWS) показва повишаване на за рак на гърдата при жени, които употребяват естрогени, комбинация от естрогени и прогестагени или тиболон като хормоно-заместително лечение за няколко години (виж раздел 4.8). При всички видове хормоно-заместителна



терапия, употребата за няколко години води до повишаване на риска за рак на гърдата, като нарастването му е пропорционално на продължителността на прием. След преустановяване на лечението в рамките на няколко години (най-много пет) риска постепенно се връща до изходните нива от преди започване на терапията.

- В рамките на Million Women Study (MWS) относителният риск от рак на гърдата с конюгирани конски естрогени (CEE) или estradiol (EL), се повиши при прибавянето – секвентно или постоянно - на прогестаген, независимо от неговия вид. Не е установено статистическо различие в риска между различните пътища на приложение.
- Използваната в рамките на Million Women Study (MWS) комбинация за хормонално заместване - конюгирани конски естрогени (CEE) и медроксипрогестеронацетат (MPA) се асоциира с малко по-голям размер и честота на метастазирание в регионалните лимфни възли на раковите образувания.
- Хормоно-заместителната терапия, особено комбинираното лечение с естрогени и прогестагени повишава плътността при мамографските изследвания, което може да затрудни радиологичното диагностициране на рака на гърдата.

Венозен тромбоемболизъм

- Хормоно-заместителната терапия се асоциира с по-висок относителен риск за развитие на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ), т.е. дълбока венозна тромбоза или белодробна емболия. Резултатите от едно рандомизирано клинично проучване и няколко епидемиологични проучвания показаха, че е налице 2-3 пъти по-висок риск за пациентки употребяващи хормоно-заместителна терапия, отколкото при такива, които не употребяват. Изчислява се, че сред жените, които не употребяват ХЗТ за период от пет години ще възникнат случаи на ВТЕ сред 3 от всеки хиляда жени на възраст 50-59 години и сред 8 от всеки 1000 жени на възраст 60-69 години. Очаква се, че при жени които употребяват ХЗТ за пет години броя на случаите с ВТЕ за този период ще се увеличи с 2-6 (най-вероятно 4) на 1000 жени на възраст 50-59 години и с 5-15 (най-вероятно 9) на възраст 60-69 години. Риска за възникване на ВТЕ е най-висок през първата година на употреба на ХЗТ.
- Общоприетите рискови фактори за ДВТ включват лична и фамилна анамнеза за прекаран подобен инцидент, затлъстяване ($\text{body mass index} > 30 \text{ kg/m}^2$) и системен еритематозен лупус (СЕЛ). Засега няма консенсус относно ролята на варикозните вени за възникване на ДВТ.
- Пациентките с минала анамнеза за рекурентен ВТЕ, или установени тромбобофилични състояния са с повишен риск за поява на ВТЕ. Употребата на ХЗТ може да повиши този риск. Минала или обременена фамилна анамнеза за тромбемболизъм или чести спонтанни аборти трябва да се изследват внимателно за да се изключи предиспозиция към тромбоза. Докато не се направи категорична оценка на факторите за тромбоза или не се започне терапия с антикоагуланти, употребата на ХЗТ при тези пациентки трябва да се счита за противопоказана. При пациентките, които вече се лекуват с антикоагуланти употребата трябва да се направи много внимателна преценка на съотношението полза – риск.



- Наличието на минала или сериозно обременена фамилна анамнеза за рекурентен ТВЕ, или чести спонтанни аборти трябва да бъдат сериозно проучени, за да се изключи предразположение към тромбофилии. Докато не се определи окончателна диагноза, или не се започне лечение с антикоагуланти, употребата на хормоно-заместителна терапия при такива пациентки трябва да се счита противопоказна.
- Рискът от ТВЕ може временно да се повиши при продължителна имобилизация, сериозна травма или масивна хирургична интервенция. Както при всички пациентки преминали операция, трябва да се проведат много строги мерки за профилактика на след-оперативен ВЕТ. Когато предварително се знае, че след планирана оперативна интервенция, особено коремни или ортопедични операции, предстои продължителна имобилизация трябва да се обмисли прекратяване на хормоно-заместителната терапия от 4 до 6 седмици преди това, ако е възможно. Когато Ovestin се прилага за пред- и постоперативна терапия трябва да се обмисли прилагане на профилактика срещу тромботични инциденти.
- Ако ВЕТ възникне след започване на терапия с Ovestin, лечението трябва да бъде преустановено. Пациентките трябва да бъдат предупредени веднага да се свържат със своя лекар ако забележат възможни признаци на ВЕТ (болезнено подуване на краката, внезапна болка в гръдния кош, задух).

Коронарна болест на сърцето (КСБ)

- Данните от рандомизирани контролирани проучвания върху терапия с комбинирани конюгирани естрогени и МРА, не установиха наличие на полза за сърдечно-съдовата система. Две големи клинични проучвания (WHI и HERS – Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) установиха възможен повишен риск от сърдечно-съдови заболявания през 1-та година на употреба, без значими сърдечно-съдови ползи. Налице е ограничена информация от рандомизирани контролирани проучвания за други хормоно-заместителни медикаменти по отношение на ефектите им върху сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност. Следователно не е установено дали направените по-горе изводи се отнасят и за други хормоно-заместителни продукти.

Инсулт

- При едно голямо рандомизирано клинично проучване (WHI) се установи, като вторично последствие, че е налице по-голям риск от исхемичен инсулт при здрави жени употребяващи комбинирани препарати с конюгирани естрогени и МРА за продължителен период от време. Оценката за жени, които не употребяват ХЗТ сочи, че броят на случаите на инсулт, които се очаква да възникнат за период от 5 години е около 3 на 1000 жени на възраст 50-59 год., и от 1 до 9 на 1000 пациентки на възраст 60-69 год. За жените, които употребяват конюгирани естрогени и МРА в продължение на 5 години се очаква броя на случаите с инсулт да се повиши с 0-3 (най-



вероятно 1) случая на 1000 жени на възраст 50-59 год., употребяващи ХЗТ и с 1-9 (най-вероятно 4) случая на 1000 жени на възраст 60-69 год., употребяващи ХЗТ. Не се знае дали така оценените повишен риск се отнася и за други хормоно-заместителни продукти.

Рак на яйчниците

- Някои епидемиологични проучвания асоциират дългосрочната (поне 5-10г.) употреба на естроген-заместителни медикаменти при хистеректомирани жени с увеличен риск от рак на яйчниците. Не е установено дали дългосрочната употреба на комбинирана хормоно-заместителна терапия или естрогени със слабо естрогенно действие, като Ovestin, се асоциира с различен риск спрямо други естроген-съдържащи продукти.

Други състояния

- Естрогените могат да доведат до задържане на течности, следователно пациенти със сърдечни или бъбречни нарушения следва да бъдат внимателно проследявани. Пациенти с остра бъбречна недостатъчност трябва да бъдат щателно наблюдавани, тъй като при тях се очаква да се увеличи циркулаторното ниво на активните съставки на Ovestin.
- Estriol е слаб гонадотропен инхибитор без други значителни ефекти върху ендокринната система.
- Няма убедителни доказателства за подобряване на когнитивната функция. Има някои данни от проучването WHI за вероятно повишаване на риска от деменция при жени, които започват употребата на комбиниран препарат от СЕЕ и МРА след 65 годишна възраст. Не се знае дали изводите се отнасят, и за по-млади жени след менопауза или за други хормоно-заместителни продукти.
- При наличие на вагинални инфекции се препоръчва специфично съпътстващо лечение.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Няма данни от клиничната практика за наличие на взаимодействие между Ovestin, и други лекарствени препарати.

Метаболизмът на естрогените, може да се повиши при едновременната употреба на вещества, които индуцираци ензимите, които метаболизират лекарствените вещества и особено cytochrome P450 ензими, а също и антиконвулсивни медикаменти (phenobarbital, phenytoin, carbamazepin), и антиинфекциозни агенти (rifampicin, rifabutin, nevirapine, efavirenz).

Макар и силни инхибитори Ritonavir и nelfinavir индуцират голяма част от ензимите, когато се използват едновременно със стероидни хормони. Билкови



препарати, съдържащи St John's wort (*Hypericum Perforatum*) могат да индуцират метаболизма на естрогените.

В клиничната практика повишения метаболизъм на естрогените може да доведе до понижаване на ефекта и промени в характеристиките на маточните кръвотечения.

4.6. Бременност и кърмене

Не се препоръчва прилагане на Ovestin по време на бременност. Ако бременността възникне по време на лечението с Ovestin то трябва да се преустанови. Резултатите от проведените досега епидемиологични изследвания върху неумишлено излагане на зародиша на действието на естрогени, на показват наличие на тератогенни или фетотоксични ефекти.

Приема на този медикамент е противопоказан при кърмене. Естриола се екскретира чрез млякото, и може да намали продукцията на кърма.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни, които сочат че Ovestin оказва влияние върху активното внимание и концентрация.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Подобно на всеки препарат, който се прилага върху лигавица, супозиториите Ovestin понякога може да причинят локално дразнене и сърбеж. В отделни случаи могат да се появят напрежение и болка в гърдите. Обикновено тези странични реакции отзвучават бързо, но биха могли да послужат като индикация за предозиране.

При прилагане на комбинация от естроген и прогестаген са установени и други възможни нежелани лекарствени реакции. Поради липса на клинични данни не е установено дали те се отнасят и при приложение на Ovestin.

- Естроген-зависими новообразувания-доброкачествени и злокачествени, тумор на ендометриума, и рак на гърдата. За повече информация виж раздел 4.3 "Противопоказания" и 4.4 "Специални предупреждения и предпазвателни мерки при употреба".
- Венозен тромбоемболизъм, т.е дълбока венозна тромбоза в крака или таза, както и белодробен емболизъм. Тези заболявания са много по-чести при жени употребяващи хормоно-заместителна терапия. Поради липса на достатъчно данни, не е известно дали това се отнася и за Ovestin. За повече информация виж раздел 4.3 "Противопоказания" и 4.4 "Специални предупреждения и предпазвателни мерки при употреба".
- Инфаркт на миокарда
- Заболяване на жлъчния мехур
- Кожни и подкожни заболявания: хлоазма, erythema multiforme, erythema nodosum, съдова пурпура.



- Възможно е поява на деменция (виж раздел 4.4)

4.9. Предозиране

Острата токсичност на естриола при животни е много ниска. Предозиране с Ovestin супозитории е малко вероятно. Въпреки това при употребата на много големи количества могат да се появят следните симптоми: гадене, повръщане и менструално-подобно кръвотечение. Специфичен антидот не е известен. При необходимост се прилага симптоматично лечение.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

АТС код: G03C A04

Влагалищните супозитории Ovestin pessaries 0.5mg съдържат естествения женски хормон естриол. Той се прилага за заместване при загуба на естествената естрогенна продукция след менопаузата и за облекчаване на постменопаузалните симптоми. Естриол е особено ефективен при лечение на урогенитални симптоми. При атрофия на долните урогенитални пътища естриолът индуцира нормализиране на епитела и спомага за възстановяване на нормалната микрофлора и физиологичната РН във влагалището. В резултат на това се повишава резистентността на урогениталните епителни клетки към инфекции и възпаление. Така намаляват оплакванията от страна на влагалището като диспареуния, сухота, сърбеж, чести влагалищни и уринарни инфекции, смущения в уринирането и лека уринарна инконтиненция.

За разлика от другите естрогени, естриолът има краткотрайно въздействие, тъй като се задържа за кратко време в ядрата на ендометриалните клетки. Ето защо при еднократен прием на цялата предписана дневна доза, не се очаква да възникне ендометриална пролиферация. Затова циклично прилагане на прогестаген не е необходимо и не се наблюдава отпадно кръвотечение. Освен това налице са данни, че естриол не повишава мамографската плътност.

Информация от клинични изследвания

- Облекчението на менопаузалните симптоми се постига още по време на първите седмици от лечението.
- Съобщенията за вагинално кръвотечение след лечение с Ovestin много редки.

5.2. Фармакокинетични свойства

Влагалищното приложение на естриол осигурява оптимална бионаличност в прицелните тъкани. Естриол преминава и в системното кръвообращение, както личи по рязкото повишение на плазмените нива на неконюгиран естриол. Пиковите плазмени нива се достигат 1-2 часа след приложение.



Почти цялото количество (90%) естриол се свързва към албумина в плазмата и за разлика от другите естрогени, почти никакво количество естриол не се свързва с глобулина, свързващ половите хормони. Метаболизмът на естриола се състои предимно в конюгиране и деконюгиране в ентерохепаталното кръвообръщение. Тъй като естриол представлява краен метаболитен продукт, той се екскретира предимно чрез урината във конюгирана форма. Само една малка част се (\pm 2%) се екскретира чрез фецеса под формата на неконюгиран естриол

5.3 Предклинични данни за безопасността

Без особености

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на съдържащите вещества

Супозиториите освен активната съставка estriol, съдържат Witepsol S58.

6.2. Несъвместимости

Не съществуват клинични данни за несъвместимости.

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Условия на съхранение

Ovestin супозитории трябва да се съхраняват при температура между 2°C - 25°C, защитени от слънчева светлина и влага.

6.5. Същност и съдържание на опаковката

Ovestin супозитории са опаковани в блистери от поливинил хлорид (PVC-PE). Блистерите са опаковани в картонени кутии, обвити в полипропиленов филм.

6.6. Препоръки за употреба

Моля вижте "4.2 Дозировка и начин на употреба"

7. Име и адрес на производителя :

Creapharm Gannat, Z.I. Le Malcourlet, B.P.60, 03800 Gannat, France

8. Притежател на разрешението за употреба

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, The Netherlands

9. Първа регистрация на лекарственото средство



19. Октомври 1999 г

10. Дата на последната редакция на текста

Март 2004

Дата на превода : юли 2004

