

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ovestin 1 mg/g emätinemuksiovoide

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Emätinemuksiovoide sisältää estriolia 1 mg/g.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Emätinemuksiovoide

Homogeeninen, pehmeä, valkoinen tai melkein valkoinen massa.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

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

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

Antotapa

Ovestin-emätinemuksiovoide viedään kalibroidulla asettimella emättimeen illalla ennen nukkumaanmenoa.

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

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

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

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

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

Lääkärintarkastus ja seuranta

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

Eriyistä huomiota vaativat tilat

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

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

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

Syyt lopettaa hoito välittömästi:

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

Endometriumhyperplasia ja karsinoma

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

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

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

Rintasyöpä

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

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

Kliinisten tutkimusten mukaan mammografiakuvien tiheyden suurenemisen todennäköisyys oli

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

Munasarjasyöpä

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

Laskimotromboembolia

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

Yleisesti tunnustettuja laskimotromboemolian (VTE) riskitekijöitä ovat estrogeenien käyttö, korkea ikä, suuri leikkaus, pitkäaikainen immobilisaatio, ylipaino (BMI > 30 kg/m²), raskaus/synnytyksen jälkeinen tila, systeeminen lupus erythematosus (SLE) ja syöpä. Suonikohjujen yhteydestä laskimotromboemboliaan ei ole yksimielisyyttä.

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

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

Naisille, joilla ei ole anamneesissa 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 suvuttaista tromboositaipumusta tai joka on vaikea (esim. antitrombiiniin, proteiini S:n tai proteiini C:n puutos tai useita puutoksia yhtä aikaa).

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

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

Sepelvaltimotauti

Pelkkä estrogeenihoido

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

Iskeeminen aivohalvaus

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

Muut tilat

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

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

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

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

Ovestin ei ole tarkoitettu raskauden ehkäisyyn.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

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

Raskaus

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

Imetys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia Ovestinin käytön yhteydessä on raportoitu kirjallisuudessa ja lääketurvaseurannassa:

Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Nesteretentio
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi
Sukupuolielimet ja rinnat	Epämukava tunne ja kipu rinnoissa Tiputteluvuoto vaihdevuosien jälkeen Kohdunkaulan erite
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Antopaikan ärsyntyminen ja kutina Flunssan kaltaiset oireet

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

Systemiseen hormonikorvaushoitoon liittyvät luokkavaikutukset

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

Munasarjasyöpä

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

52 epidemiologisen tutkimuksen meta-analyysissä havaittiin, että systeemistä hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla oli suurempi munasarjasyöpävän riski kuin naisilla, jotka eivät ole koskaan saaneet

hormonikorvaushoitoa (riskisuhde 1,43; 95 %:n luottamusväli 1,31–1,56). Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka saavat hormonikorvaushoitoa viisi vuotta, tämä aiheuttaa noin yhden lisätapauksen 2 000 käyttäjää kohden. Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka eivät saa hormonikorvaushoitoa, munasarjasyöpä todetaan viiden vuoden aikana noin kahdella naisella 2 000:sta.

Tromboembolisten laskimotapahtumien riski

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

WHI-tutkimukset – Laskimotromboemolian lisäriski 5 vuoden käytön aikana

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

* Tutkimus naisilla, joilta oli poistettu kohtu

Iskeemisen aivohalvauksen riski

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

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

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

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

* Aivoinfarkteja ja aivoverenvuotoja ei eroteltu toisistaan.

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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi
 Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
 Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
 PL 55
 00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

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

Tietoja kliinisistä tutkimuksista

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

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei tietoja.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

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

Pakkauskoko on 15 g. Voideputki on pakattu pahvikoteloon ja pakkaus sisältää annosasettimen.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttöohjeet potilaalle

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

Hävitä asetin, kun voideputki on tyhjä.

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive

Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO

10657

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.2.1992 / 4.9.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.09.2020