

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 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 laskimotromboembolia tai aiempi laskimotromboembolia (syvä laskimotukos, keuhkoembolia)
- Tiedossa olevat trombofiliiset häiriöt (kuten proteiini C:n, proteiini S:n tai antitrombiinin puutos, ks. kohta 4.4)
- Aktiivinen tai äskettäin sairastettu valtimon tromboembolinen sairaus (esim. rasisurintakipu, 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 ennenaikaisten 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 hormonihoitoa 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 sukulaisten rintasyöpä
- Hypertensio
- Maksasairaudet (esim. maksa-adenooma)
- Diabetes mellitus, johon liittyy tai on liittymättä verisuonikomplikaatioita
- Sappikivitäuti
- Migreeni tai (voimakas) päänsärky
- Systeeminen 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 päänsäryn 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 käyttäneet 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
 - Läpäisy- ja tiputteluvuotoa voi ilmetä ensimmäisten hoitokuukausien aikana. Jos läpäisy- 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- yhdistelmän 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 progestiiniä 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 progesteroneja sisältävä yhdistelmähoito

Satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa (Women's Health Initiative (WHI)) - tutkimuksessa ja prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten meta-analyyseissä on yhdenmukaisesti todettu rintasyöpäriskin suurenemisesta naisilla, jotka käyttivät 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-analyyseistä 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 progesteronin yhdistelmää sisältäviä hormonihoidoita 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 laskimotromboemبولian (VTE) eli syvän laskimotukoksen tai keuhkoemبولian 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 laskimotromboemبولian riski. Hormonikorvaushoito saattaa suurentaa tätä riskiä. Tämän vuoksi hormonikorvaushoito on näillä potilailla vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Yleisesti tunnustettuja laskimotromboemبولian 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 laskimotromboemبولiaan ei ole yksimielisyyttä.

Kuten kaikilla postoperatiivisilla potilailla, laskimotromboemبولian 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 trombofiliisistä häiriöistä). Hormonikorvaushoito on vasta-aiheista, jos potilaalla havaitaan trombofiliinen häiriö, johon liittyy suvuttaista 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-progestiiniyhdistelmähoiton 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 estrogeenihoiton aikana.
- 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 kortikosteroideja sitovan globuliinin (CBG) ja sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG) pitoisuudet saattavat kohota seerumissa, mikä johtaa vastaavasti kortikosteroidien ja sukupuolihormonien pitoisuuksien suurenemiseen verenkierrossa. Vapaiden tai biologisesti aktiivisten hormonien pitoisuudet pysyvät muuttumattomina. Muiden plasmaproteiinien pitoisuudet voivat suurentua (angiotensinogeeni/reniinisubstraatti, alfa-I-antitrypsiini, seruloplasmiini).

Lääke sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule 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. hydantoinit, barbituraatit, karbamatsipiini), infektio lääkkeet (esim. griseofulviini, rifamysiini, antiretroviraaliset lääkkeet nevirapiini 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 vuotoprofilin muutoksiin.

Monet HIV-proteaasin estäjien ja ei-nukleosidirakenteisten käänneisokopioijaentsyymien 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, suksinylikoliinin, teofylliinin ja troleandomysiinin farmakologisia vaikutuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Ovestin-tabletteja voidaan käyttää kohdunkaulan häiriöstä johtuvan hedelmättömyyden hoitoon. Estriolihoidon 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 teratogeenisia 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:

Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
Aineenvaihdunta ja ravitus	Nesterentio
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi
Sukupuolielimet ja rinnat	Epämukava tunne ja kipu rinnoissa Postmenopausaalinen tiputteluvoato Kohdunkaulan erite

Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
Aineenvaihdunta ja ravitus	Nesterentio
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi
Sukupuolielimet ja rinnat	Epämukava tunne ja kipu rinnoissa Postmenopausaalinen tiputteluvoato Kohdunkaulan erite
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	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/m²)

Ikä hormonikorvaushoidon alussa (vuotta)	Ilmaantuvuus viiden vuoden aikana 1 000 henkilöä kohden, kun	Riskisuhde	Tapausten lisäys 5 vuoden jälkeen 1 000 hormonikorvaushoidon
--	--	------------	--

	henkilöt eivät olleet koskaan käyttäneet HRT-hoitoa (ikä 50–54 vuotta)*		käyttäjää kohden
Pelkkä estrogeenikorvaushoito			
50	13,3	1,2	2,7
Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito			
50	13,3	1,6	8,0

* Vertailukohtana käytetty esiintymistiheyttä Englannissa vuonna 2015 naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m²).

Rintasyövän arvioitu lisäriski 10 vuoden käytön jälkeen naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m²)

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
Pelkkä estrogeenikorvaushoito			
50	26,6	1,3	7,1
Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito			
50	26,6	1,8	20,8

*Vertailukohtana käytetty esiintymistiheyttä Englannissa vuonna 2015 naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m²)

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)
Pelkkä estrogeenihoito (CEE)			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0)*
Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito (CEE + MPA)‡			
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 laskimotromboemolian eli syvän laskimotromboosin tai keuhkoemolian 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 – 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)
Oraalinen estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito			
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

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 vähentyneitä estrogeenituotantoa menopausaalisilla naisilla ja lievittää menopausaalisia oireita. Estrioli on erityisen tehokas urogenitaalialueen oireiden hoidossa. Alemman urogenitaalialueen atrofiassa estrioli indusoi urogenitaalialueen epiteelin normalisoitumista ja auttaa palauttamaan emättimen normaalin mikroflooran ja fysiologisen pH:n. Tämä seurauksena se parantaa urogenitaalialueen epiteelisolujen vastustuskykyä infektioita ja tulehduksia vastaan vähentäen emättimen vaivoja kuten yhdyntäkipuja, kuivuutta, kutinaa, emätin- ja virtsatieinfektioita, virtsaamisvaivoja ja lievää virtsanpidätyskyvyttömyyttä.

5.2 Farmakokineetiikka

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 (± 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 pakkaus koko

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 varoimet 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

23.09.20