

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΗΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ovestin®

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο Ovestin® περιέχει: 1 ή 2 mg estriol

3. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία.

Τα δισκία είναι λευκά έως υπόλευκα, στρογγυλά και επίπεδα με στρογγυλεμένες άκρες. Όλα τα δισκία φέρουν την επισήμανση "Organon" στη μία πλευρά και έναν κωδικό στην άλλη πλευρά του δισκίου (1 mg: DG/7 και 2 mg: DG/8).

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

- Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης για συμπτώματα οιστρογονικής ανεπάρκειας (όπως εξάψεις και νυχτερινές εφιδρώσεις) σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες
- Συμπτώματα από ατροφία του επιθηλίου του κατώτερου ουροποιογεννητικού σωλήνα που σχετίζεται με οιστρογονική ανεπάρκεια, ιδιαίτερα:
 - * από ατροφία του αιδοίου και του κόλπου: κνησμός, ξηρότητα κόλπου και αιμορραγία κατά την σεξουαλική επαφή (δυσπαρεύνια).
 - * ατροφία του επιθηλίου της ουρήθρας: υποτροπιάζουσα μη βακτηριδιακή ουρηθρίτιδα με δυσουρικά ενοχλήματα.

4.2 Δοσολογία και μέθοδος χορήγησης

Δοσολογία

Συμπτώματα από ατροφία του κατώτερου ουροποιογεννητικού σωλήνα 0.5-4 mg ημερησίως τις πρώτες 2-3 εβδομάδες, δοσολογία που μειώνεται βαθμιαία ανάλογα με την ανακούφιση των συμπτωμάτων μέχρις ότου φθάσουμε σε δόση συντήρησης (π.χ. 1-2 mg την ημέρα).

Συμπτώματα οιστρογονικής ανεπάρκειας

0.5-4 mg ημερησίως τις πρώτες εβδομάδες, δοσολογία που μειώνεται βαθμιαία. Για την θεραπεία συντήρησης χρησιμοποιείται η ελάχιστη αποτελεσματική δόση.

Μέθοδος χορήγησης

Σε περίπτωση μη λήψης μιας δόσης, αυτή πρέπει να ληφθεί μόλις τούτο γίνει αντιληπτό, εκτός και αν έχει παρέλθει διάστημα μεγαλύτερο των 12 ωρών. Στην περίπτωση αυτή η ξεχασμένη δόση παραλείπεται και λαμβάνεται η επόμενη δόση στον προγραμματισμένο χρόνο.

Τα δισκία Ovestin λαμβάνονται από το στόμα, κατά προτίμηση με λίγο νερό.

Είναι πολύ σημαντικό η συνολική ημερήσια δόση να λαμβάνεται εφάπαξ.

Για την έναρξη και τη συνέχιση της θεραπείας των μετεμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων πρέπει να χρησιμοποιείται η μικρότερη αποτελεσματική δόση για το συντομότερο χρονικό διάστημα (βλέπε επίσης κεφάλαιο 4.4).

Σε γυναίκες που δεν λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (Θ.Ο.Υ.) ή σε γυναίκες που αλλάζουν από ένα προϊόν Θ.Ο.Υ. συνεχούς συνδυασμού, η θεραπεία με Ovestin μπορεί να ξεκινήσει οποιαδήποτε ημέρα. Γυναίκες που αλλάζουν από μια θεραπεία κυκλικής χορήγησης Θ.Ο.Υ., πρέπει να ξεκινούν τη θεραπεία με Ovestin μια εβδομάδα μετά τη συμπλήρωση του κύκλου χορήγησης.

4.3 Αντενδείξεις

- Γνωστή υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.
- Εγκυμοσύνη.
- Γνωστοί ή πιθανολογούμενοι ορμονοεξαρτώμενοι κακοήθεις όγκοι (π.χ. καρκίνος του ενδομητρίου).
- Αγνώστου αιτιολογίας κολπική αιμορραγία.
- Υπερπλασία ενδομητρίου που δεν έχει υποβληθεί σε θεραπεία.
- Παλαιά ιδιοπαθής ή υπάρχουσα φλεβική θρομβοεμβολή (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή).
- Ενεργός ή πρόσφατη αρτηριακή θρομβοεμβολική νόσος (π.χ. στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου).
- Γνωστός, προηγηθείς ή ύποπτος καρκίνος του μαστού.
- Οξεία ηπατική νόσος ή ιστορικό ηπατικής νόσου, για όσο καιρό οι εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας δεν έχουν επιστρέψει στα φυσιολογικά επίπεδα.
- Πορφυρία

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Για τη θεραπεία των μετεμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης πρέπει να ξεκινά μόνο για τα συμπτώματα που επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα ζωής. Σε όλες τις περιπτώσεις πρέπει να σταθμίζεται προσεκτικά ο κίνδυνος έναντι του οφέλους τουλάχιστον μία φορά το χρόνο και η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης πρέπει να συνεχίζεται για όσο χρονικό διάστημα το όφελος υπερσχύει του κινδύνου.

Ιατρική εξέταση/παρακολούθηση

- Πριν την έναρξη ή την επαναχορήγηση Θ.Ο.Υ. πρέπει να ληφθεί πλήρες ατομικό και οικογενειακό ιατρικό ιστορικό. Το ιστορικό καθώς και οι αντενδείξεις και οι προειδοποιήσεις για τη χρήση πρέπει να χρησιμοποιηθούν ως οδηγός για τη φυσική εξέταση (συμπεριλαμβανομένης της εξέτασης της πυέλου και του μαστού). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας συνιστάται περιοδικός έλεγχος η συχνότητα και το είδος του οποίου εξατομικεύονται. Οι γυναίκες πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με ποιες αλλαγές στους μαστούς πρέπει να αναφέρουν στο γιατρό (βλέπετε κάτωθι 'Καρκίνος του μαστού'). Εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένης της μαστογραφίας, πρέπει να εκτελούνται σύμφωνα με τις τρέχουσες αποδεκτές πρακτικές ελέγχου, τροποποιημένες βάσει των ατομικών κλινικών αναγκών.

Καταστάσεις που χρειάζονται επίβλεψη

- Αν υπάρχει οποιαδήποτε από τις ακόλουθες καταστάσεις ή υπήρχε παλαιότερα ή/και έχει επιδεινωθεί κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης ή προηγούμενης ορμονικής θεραπείας, η ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι οι καταστάσεις αυτές ενδέχεται να επανεμφανιστούν ή να επιδεινωθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Ovestin και συγκεκριμένα:
 - Λειομύωμα (ινώματα της μήτρας) ή ενδομητρίωση
 - Ιστορικό ή παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολικές διαταραχές (βλέπετε κάτωθι)
 - Παράγοντες κινδύνου για οιστρογόνο-εξαρτώμενους όγκους, π.χ. κληρονομικότητα 1^{ου} βαθμού για καρκίνο του μαστού
 - Υπέρταση
 - Ηπατικές διαταραχές (π.χ. αδένωμα του ήπατος)
 - Σακχαρώδης διαβήτης με ή χωρίς αγγειοπάθεια
 - Χολολιθίαση

- Ημικρανία ή (σοβαρή) κεφαλαλγία
- Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
- Ιστορικό υπερπλασίας του ενδομητρίου (βλέπετε κάτωθι)
- Επιληψία
- Άσθμα
- Ωτοσκλήρυνση

Αιτίες για άμεση διακοπή της θεραπείας:

Η θεραπεία πρέπει να διακοπεί σε περίπτωση εμφάνισης μιας αντένδειξης καθώς και στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Ίκτερος ή βλάβη της ηπατικής λειτουργίας
- Σημαντική αύξηση της αρτηριακής πίεσης
- Νέα έναρξη κεφαλαλγίας τύπου ημικρανίας
- Κύηση

Υπερπλασία του ενδομητρίου

- Για να αποφευχθεί η διέγερση του ενδομητρίου, η ημερήσια δοσολογία δεν πρέπει να ξεπερνά τα 8 mg ούτε πρέπει αυτή η μέγιστη δοσολογία να χρησιμοποιείται για περισσότερο από μερικές εβδομάδες. Μια επιδημιολογική μελέτη έδειξε ότι η θεραπεία με από του στόματος οιστριόλη πιθανόν να αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο του ενδομητρίου. Ο κίνδυνος αυξήθηκε με τη διάρκεια της θεραπείας και εξαφανίστηκε μέσα σε ένα χρόνο μετά τη διακοπή της θεραπείας. Ο αυξημένος κίνδυνος αφορούσε κυρίως λιγότερο διηθητικούς και πολύ διαφοροποιημένους όγκους. Κολπική αιμορραγία που παρατηρείται κατά τη διάρκεια της φαρμακευτικής αγωγής πρέπει πάντα να διερευνάται. Η ασθενής πρέπει να συμβουλευτεί να επικοινωνεί με το γιατρό της σε περίπτωση που εμφανιστεί κολπική αιμορραγία.

Καρκίνος του μαστού

- Από μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με placebo μελέτη, τη “Women’s Health Initiative (WHI)” και από επιδημιολογικές μελέτες, συμπεριλαμβανομένης της “Million Women Study (MWS)” έχει αναφερθεί αυξημένος κίνδυνος διάγνωσης καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που λαμβάνουν οιστρογόνα, συνδυασμούς οιστρογόνων-προγεσταγόνων ή τιβολόνη για Θ.Ο.Υ. επί αρκετά έτη (βλέπετε κεφάλαιο 4.8.). Για όλες τις θεραπείες ορμονικής υποκατάστασης, ο επιπλέον κίνδυνος παρατηρείται μέσα στα πρώτα χρόνια χρήσης και αυξάνεται με τη διάρκεια λήψης. Επιστρέφει στα αρχικά επίπεδα μέσα στα πρώτα χρόνια (συνήθως πέντε) μετά τη διακοπή της θεραπείας.
- Στη μελέτη MWS (Million Women Study) ο σχετικός κίνδυνος καρκίνου του μαστού με τα συζευγμένα οιστρογόνα ίππου (CEE) ή την οιστραδιόλη (E_2) ήταν μεγαλύτερος με την προσθήκη ενός προγεσταγόνου είτε σε διαδοχική είτε σε συνεχή χορήγηση, ανεξάρτητα από τον τύπο του προγεσταγόνου. Δεν υπάρχουν ενδείξεις για διαφορές στον κίνδυνο μεταξύ των διαφόρων οδών χορήγησης.
- Στη μελέτη WHI (Women’s Health Initiative) το ιδιοσκεύασμα που χρησιμοποιήθηκε και που περιέχει το συνδυασμό συζευγμένων οιστρογόνων του ίππου και οξείκης μεδροξυπρογεστερόνης (CEE + MPA) συσχετίστηκε με καρκίνους του μαστού, οι οποίοι ήταν λίγο μεγαλύτεροι σε μέγεθος και είχαν συχνότερα τοπικές μεταστάσεις στους λεμφαδένες σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.

- Δεν είναι γνωστό εάν το Ovestin φέρει τον ίδιο κίνδυνο. Σε πρόσφατη ελεγχόμενη δημογραφική κλινική μελέτη που περιελάμβανε 3345 γυναίκες με διηθητικό καρκίνο του μαστού και 3454 γυναίκες ως ελέγχους, η οιστριόλη δεν ευρέθη να συνδέεται με κάποιον αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού, σε αντίθεση με τα ευρήματα για άλλα οιστρογόνα. Εν τούτοις, οι κλινικές επιπλοκές των ευρημάτων αυτών δεν είναι ακόμη γνωστές. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να συζητηθεί με την ασθενή ο ενδεχόμενος κίνδυνος να διαγνωσθεί καρκίνος του μαστού και να εκτιμηθεί αυτό σε σχέση με τα γνωστά οφέλη της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης.

Φλεβική θρομβοεμβολή

- Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης σχετίζεται με αυξημένο σχετικό κίνδυνο ανάπτυξης φλεβικών θρομβοεμβολών, π.χ. εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ή πνευμονική εμβολή. Μία τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη, καθώς και επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει κατά δύο ή τρεις φορές υψηλότερο κίνδυνο σε γυναίκες που χρησιμοποιούν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης έναντι εκείνων που δεν χρησιμοποιούν. Στις μη χρήστριες, εκτιμάται ότι ο αριθμός των φλεβικών θρομβοεμβολών που θα εμφανιστούν μέσα σε 5 χρόνια θα είναι περίπου 3 ανά 1000 γυναίκες ηλικίας 50-59 ετών και 8 ανά 1000 γυναίκες ηλικίας 60-69 ετών. Εκτιμάται ότι στις υγιείς γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης επί 5 χρόνια, ο αριθμός των επιπλέον περιπτώσεων φλεβικών θρομβοεμβολών σε χρονικό διάστημα 5 ετών θα είναι μεταξύ 2 και 6 (άριστη εκτίμηση =4) ανά 1000 γυναίκες ηλικίας 50-59 ετών και μεταξύ 5 και 15 (άριστη εκτίμηση =9) ανά 1000 γυναίκες ηλικίας 60-69 ετών. Η εμφάνιση παρόμοιου επεισοδίου είναι πιο πιθανή κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους της θεραπείας από ότι σε αργότερο χρόνο. Αυτές οι κλινικές μελέτες δεν περιλαμβάνουν το Ovestin και λόγω απουσίας κλινικών δεδομένων δεν είναι γνωστό αν το Ovestin φέρει το ίδιο επίπεδο κινδύνου.
- Στους γενικά αποδεκτούς παράγοντες κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή περιλαμβάνονται το ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό, η σοβαρή παχυσαρκία (BMI [Δείκτης μάζας σώματος] > 30 kg/m²) και ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ). Δεν υπάρχει συναίνεση ως προς τον πιθανό ρόλο των κισρών στα φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια.
- Ασθενείς με ιστορικό φλεβικής θρομβοεμβολής ή γνωστές τάσεις για θρομβώσεις έχουν αυξημένο κίνδυνο φλεβικών θρομβοεμβολών. Η Θ.Ο.Υ. μπορεί να συμβάλει στον κίνδυνο αυτό. Ατομικό ή βαρύ οικογενειακό ιστορικό θρομβοεμβολής ή υποτροπιάζουσας αυτόματης αποβολής θα πρέπει να διερευνάται προκειμένου να αποκλεισθεί η προδιάθεση για θρομβώσεις. Μέχρι να γίνει πλήρης αξιολόγηση των θρομβοφιλικών παραγόντων ή μέχρι να ξεκινήσει αντιπηκτική θεραπεία, πρέπει να θεωρείται ως αντένδειξη η χρήση Θ.Ο.Υ. στις εν λόγω ασθενείς. Για τις γυναίκες που είναι ήδη σε αντιπηκτική αγωγή απαιτείται προσεκτική εκτίμηση της σχέσης κινδύνου/οφέλους ως προς τη χρήση Θ.Ο.Υ.
- Ο κίνδυνος για φλεβική θρομβοεμβολή μπορεί να αυξηθεί προσωρινά με την παρατεταμένη ακινησία, μετά από μείζον τραύμα ή μείζονα χειρουργική επέμβαση. Όπως ισχύει για όλους τους μετεγχειρητικούς ασθενείς, πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στα μέτρα προφύλαξης προκειμένου να αποφεύγονται οι μετεγχειρητικές φλεβικές θρομβοεμβολές. Στις περιπτώσεις όπου, μετά από προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση, ιδιαίτερα κοιλιακή επέμβαση ή ορθοπεδική επέμβαση στα κάτω άκρα, πρέπει να ακολουθηθεί παρατεταμένη ακινησία, θα πρέπει να μελετάται η περίπτωση προσωρινής διακοπής της Θ.Ο.Υ. 4 ή 6 εβδομάδες προ της επέμβασης, αν είναι δυνατόν. Η θεραπεία δεν πρέπει να ξαναρχίζει πριν την πλήρη αποκατάσταση της κινητικότητας της γυναίκας.
- Αν εμφανιστεί φλεβική θρομβοεμβολή μετά την έναρξη της θεραπείας, η χορήγηση του φαρμάκου πρέπει να διακόπτεται. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι είναι ανάγκη

να επικοινωνούν αμέσως με τους γιατρούς τους όταν αντιμετωπίζουν κάποιο πιθανό σύμπτωμα θρομβοεμβολής (π.χ. οίδημα άκρου συνοδευόμενο από πόνο, αιφνίδιο πόνο στο στήθος, δύσπνοια).

Στεφανιαία νόσος

- Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες δεν δίνουν ένδειξη καρδιαγγειακού οφέλους από τη συνεχή χορήγηση συνδυασμού συζευγμένων οιστρογόνων και οξείκης μεδροξυπρογεστερόνης (MPA). Δύο εκτενείς κλινικές μελέτες (WHI και HERS, δηλαδή Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) έχουν δείξει πιθανώς αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας κατά τον πρώτο χρόνο χρήσης και κανένα συνολικό όφελος. Για τα υπόλοιπα φαρμακευτικά σκευάσματα θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης υπάρχουν μόνο περιορισμένα δεδομένα από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες διερεύνησης σχετικά με την επίδραση στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Για αυτό το λόγο δεν είναι βέβαιο, εάν τα ευρήματα αυτά ισχύουν και για άλλα σκευάσματα θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης.

Εγκεφαλικό αγγειακό επεισόδιο

- Μία εκτενής τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη (μελέτη WHI) έδειξε, ως δευτερεύουσα έκβαση, αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού ισχαιμικού αγγειακού επεισοδίου σε υγιείς γυναίκες κατά τη διάρκεια θεραπείας με συνεχή χορήγηση συνδυασμού συζευγμένων οιστρογόνων και οξείκης μεδροξυπρογεστερόνης (MPA). Στις μη χρήστριες, εκτιμάται ότι ο αριθμός των εγκεφαλικών αγγειακών επεισοδίων που θα εμφανιστούν μέσα σε 5 χρόνια θα είναι περίπου 3 ανά 1000 γυναίκες ηλικίας 50-59 ετών και 11 ανά 1000 γυναίκες ηλικίας 60-69 ετών. Εκτιμάται ότι στις γυναίκες που λαμβάνουν συζευγμένα οιστρογόνα και οξείκη μεδροξυπρογεστερόνη (MPA) επί 5 χρόνια, ο αριθμός των επιπλέον περιπτώσεων θα είναι μεταξύ 0 και 3 (άριστη εκτίμηση =1) ανά 1000 γυναίκες ηλικίας 50-59 ετών και μεταξύ 1 και 9 (άριστη εκτίμηση =4) ανά 1000 γυναίκες ηλικίας 60-69 ετών. Δεν είναι γνωστό εάν ο αυξημένος κίνδυνος υπάρχει και με τα άλλα φαρμακευτικά σκευάσματα θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης.

Καρκίνος των ωοθηκών

- Σε ορισμένες επιδημιολογικές μελέτες, η μακροχρόνια χρήση (τουλάχιστον 5-10 χρόνια) σκευασμάτων ορμονικής υποκατάστασης που περιέχουν μόνο οιστρογόνα σε γυναίκες που έχουν υποστεί υστερεκτομή έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου των ωοθηκών. Δεν είναι σαφές, εάν η μακροχρόνια χρήση της συνδυασμένης θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης ή των οιστρογόνων χαμηλής δυναμικότητας (όπως το Ovestin) ενέχει διαφορετικό κίνδυνο από ότι η θεραπεία μόνο με οιστρογόνα.

Άλλες καταστάσεις

- Τα οιστρογόνα ενδέχεται να προκαλέσουν κατακράτηση υγρών, επομένως οι ασθενείς με νεφρική ή καρδιακή δυσλειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου πρέπει να παρακολουθούνται στενά, διότι αναμένεται να αυξηθούν τα επίπεδα στην κυκλοφορία του δραστικού συστατικού του Ovestin.
- Η οιστριόλη είναι ένας ασθενής αναστολέας των γοναδοτροπινών χωρίς άλλες σημαντικές επιδράσεις στο ενδοκρινικό σύστημα.
- Δεν υπάρχουν καταληκτικά στοιχεία για τη βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας. Υπάρχουν κάποια στοιχεία από τη μελέτη WHI για τον αυξημένο κίνδυνο πιθανής άνοιας σε γυναίκες που αρχίζουν τη χρήση συνεχούς συνδυασμένης θεραπείας συζευγμένων οιστρογόνων και οξεικής μεδροξυπρογεστερόνης μετά την ηλικία των 65 ετών. Δεν είναι γνωστό, εάν τα ευρήματα αυτά έχουν εφαρμογή σε νεώτερες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ή για άλλα ιδιοσκευάσματα θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης.
- Σε περίπτωση κολπικών μολύνσεων, συνιστάται ειδική συνοδός θεραπεία.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Στην κλινική πράξη δεν αναφέρονται αλληλεπιδράσεις του Ovestin με άλλα φάρμακα.

Ο μεταβολισμός των οιστρογόνων ενδέχεται να αυξηθεί από την ταυτόχρονη χρήση ουσιών που είναι γνωστό ότι επάγουν τα ένζυμα που μεταβολίζουν τα φάρμακα, ειδικά τα ένζυμα του κυτοχρώματος P₄₅₀, όπως είναι τα αντιεπιληπτικά (π.χ. φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη) και τα αντιμικροβιακά (π.χ. ριφαμπικίνη, ριφαβουτίνη, νεβιραπίνη, εφαιβιρένζη).

Αντίθετα, η ριτοναβίρη και η νελφίναβιρη, παρότι γνωστές ως ισχυροί αναστολείς, εμφανίζουν επαγωγικές ιδιότητες όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με στεροειδείς ορμόνες. Φυτικά σκευάσματα που περιέχουν *Hypericum perforatum* (Υπερικό βαλσαμόχορτο / St. John's wort) ενδέχεται να επάγουν το μεταβολισμό των οιστρογόνων.

Σε κλινικό επίπεδο, ο αυξημένος μεταβολισμός των οιστρογόνων ενδέχεται να οδηγήσει σε μειωμένα θεραπευτικά αποτελέσματα και αλλαγές στο προφίλ της κολπικής αιμορραγίας.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Το Ovestin δεν ενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Αν συμβεί εγκυμοσύνη καθ' όσον λαμβάνεται το Ovestin, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί άμεσα. Τα αποτελέσματα των περισσότερων επιδημιολογικών μελετών που είναι διαθέσιμες μέχρι σήμερα και σχετίζονται με ακούσια έκθεση του εμβρύου στα οιστρογόνα, δεν έδειξαν τερατογενετικές ή εμβρυοτοξικές επιδράσεις.

Το Ovestin δεν ενδείκνυται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας. Η οιστριόλη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα και μπορεί να μειώσει την παραγωγή γάλακτος.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Εξ' όσων είναι γνωστά, το Ovestin δεν έχει καμία επίδραση στην εγρήγορση και την ικανότητα συγκέντρωσης.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περιστασιακά έχουν αναφερθεί τάση των μαστών, ναυτία, εμφάνιση κηλίδων αίματος από τον κόλπο, κατακράτηση υγρών και τραχηλική υπερέκκριση. Οι ανεπιθύμητες αυτές αντιδράσεις είναι συνήθως παροδικές αλλά ίσως επίσης είναι και ενδεικτικές πολύ υψηλής δοσολογίας.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε σχέση με θεραπεία με οιστρογόνα/προγεσταγόνα είναι οι κάτωθι. Λόγω απουσίας στοιχείων, είναι άγνωστο εάν το Ovestin αποτελεί εξαίρεση.

- Οιστρογονοεξαρτώμενα νεοπλάσματα, καλοήθη και κακοήθη, όπως καρκίνος του ενδομητρίου και καρκίνος του μαστού. Για περισσότερες πληροφορίες, βλέπε κεφάλαιο 4.3

"Αντενδείξεις" και κεφάλαιο 4.4 "Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση".

- Η φλεβική θρομβοεμβολή, δηλ. εν τω βάθει θρόμβωση της πυέλου ή των κάτω άκρων και η πνευμονική εμβολή είναι πιο συχνή ανάμεσα σε γυναίκες που χρησιμοποιούν Θ.Ο.Υ. έναντι εκείνων που δεν χρησιμοποιούν. Λόγω απουσίας στοιχείων, είναι άγνωστο εάν το Ovestin αποτελεί εξαίρεση. Για περισσότερες πληροφορίες, βλέπε κεφάλαιο 4.3 "Αντενδείξεις" και κεφάλαιο 4.4 "Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση".
- Έμφραγμα του μυοκαρδίου και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
- Χολοκυστοπάθεια
- Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: χλόασμα, πολύμορφο ερύθημα, οζώδες ερύθημα, αγγειακή πορφύρα
- Πιθανή άνοια (βλέπε κεφάλαιο 4.4)

4.9 Υπερδοσολογία

Η οξεία τοξικότητα της οιστριόλης σε ζώα είναι πολύ χαμηλή. Ως εκ τούτου, δεν αναμένεται να εμφανιστούν τοξικά συμπτώματα στον άνθρωπο σε περίπτωση ταυτόχρονης λήψης πολλών δισκίων. Συμπτώματα που μπορεί να εμφανισθούν σε περίπτωση υπερδοσολογίας είναι ναυτία, έμετος και πιθανόν αιμορραγία από διακοπή σε θήλεα άτομα. Δεν είναι γνωστό κανένα ειδικό αντίδοτο. Εάν είναι αναγκαίο μπορεί να εφαρμοσθεί συμπτωματική θεραπεία. Τηλ. κέντρου δηλητηριάσεων Αθηνών: 210 7793777.

5 ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Κωδικός ATC: G03C A04

Τα δισκία Ovestin περιέχουν τη φυσική γυναικεία ορμόνη οιστριόλη. Στην περίοδο αμέσως πριν και μετά την εμμηνόπαυση (η οποία μπορεί να είναι φυσική ή χειρουργική), η οιστριόλη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία των συμπτωμάτων και επιπλοκών που σχετίζονται με την οιστρογονική ανεπάρκεια. Η οιστριόλη είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική στη θεραπεία των συμπτωμάτων του ουροποιογεννητικού συστήματος. Σε περιπτώσεις κολπικής ατροφίας η οιστριόλη ομαλοποιεί το κολπικό επιθήλιο και ως εκ τούτου βοηθά στην αποκατάσταση της φυσιολογικής μικροβιακής χλωρίδας, όπως επίσης και του pH του κόλπου. Σαν αποτέλεσμα αυξάνεται η αντίσταση του κολπικού επιθηλίου σε μολύνσεις και φλεγμονές, όπως δυσπαρεύνια, ξηρότητα του κόλπου, κνησμός, μολύνσεις του κόλπου και των ουροφόρων οδών, ενοχλήσεις κατά την ούρηση και ήπια ακράτεια ούρων.

Σε σύγκριση με άλλα οιστρογόνα, η οιστριόλη έχει βραχεία διάρκεια δράσης. Αυτό οφείλεται στο βραχύ χρόνο κατακράτησης στον πυρήνα των κυττάρων του ενδομητρίου.

Ως εκ τούτου δεν αναμένεται υπερπλασία του ενδομητρίου όταν λαμβάνεται εφάπαξ στη συνιστώμενη ημερήσια δόση. Επειδή η κυκλική χορήγηση ενός προγεσταγόνου δεν είναι αναγκαία, δεν εμφανίζεται μετεμμηνοπαυσιακή αιμορραγία διακοπής. Επιπλέον έχει δείχθει ότι η οιστριόλη δεν αυξάνει τη μαστογραφική πυκνότητα.

Πληροφορίες από τις κλινικές μελέτες

- Ανακούφιση από τα εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της θεραπείας
- Σπάνια έχει αναφερθεί κολπική αιμορραγία μετά από θεραπεία με Ovestin.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά την από του στόματος χορήγηση του Ovestin η οιστριόλη απορροφάται γρήγορα και σχεδόν πλήρως από την γαστρεντερική οδό.

Τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα της μη συνεζευγμένης οιστριόλης επιτυγχάνονται μέσα σε 1 ώρα από τη χορήγηση.

Σχεδόν όλη η οιστριόλη (90%) δεσμεύεται από τις λευκωματίνες του πλάσματος. Σε αντίθεση με άλλα οιστρογόνα η οιστριόλη δεν δεσμεύεται σχεδόν καθόλου από τη δεσμευτική σφαιρίνη των ορμονών του φύλου (SHBG). Ο μεταβολισμός της οιστριόλης συνίσταται κυρίως στην σύζευξη ή αποσύζευξή της κατά την διάρκεια της εντεροηπατικής κυκλοφορίας. Η οιστριόλη, όντας τελικό μεταβολικό προϊόν, απεκκρίνεται κυρίως μέσω των ούρων στη συνεζευγμένη της μορφή. Μόνο ένα μικρό κλάσμα (περίπου 2%) εκκρίνεται μέσω των κοπράνων σαν μη συνεζευγμένη οιστριόλη.

5.3 Προκλινικά στοιχεία ασφαλείας

Δεν αναφέρονται.

6 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΙΔΙΑΙΤΕΡΟΤΗΤΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Τα δισκία του 1 mg περιέχουν: Amylopectin, Magnesium stearate, Potato starch και Lactose.

Τα δισκία των 2 mg περιέχουν: Potato starch, Polyvidone, Colloidal anhydrous silica, Magnesium stearate και Lactose.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν αναφέρονται

6.3 Διάρκεια ζωής

3 έτη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το Ovestin πρέπει να αποθηκεύεται σε σκοτεινό και ξηρό μέρος και σε θερμοκρασία μεταξύ 2 και 30° C.

Φυλάσσεται μακριά από τα παιδιά.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα δισκία Ovestin είναι συσκευασμένα σε πλακέτες που αποτελούνται από PVC και λεπτό φύλλο αλουμινίου. Η κοιλότητα που σχηματίζεται μεταξύ των δύο υλικών και περιέχει τα δισκία είναι επικαλυμμένη από υλικό που εξασφαλίζει την στεγανότητα. Οι πλακέτες συσκευάζονται σε χαρτονένια κουτιά. Κάθε κουτί περιέχει 1 πλακέτα με 30 δισκία.

Σε περίπτωση αλληλογραφίας παρακαλείσθε να αναφέρετε τον αριθμό συσκευασίας.

6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Δεν αναφέρονται.

7. ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

NV Organon Oss, Holland, kloosterstraat 6, Postbus 20, 5340, BH Oss, Ολλανδία

Τοπικός αντιπρόσωπος στην Ελλάδα είναι η εταιρεία MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε., Αγίου Δημητρίου 63, GR-17456, ΑΛΙΜΟΣ, Τηλ.: (210) 9897300.

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΕΓΚΡΙΣΕΩΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ /ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Σεπτέμβριος 2010