

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ovesterin 0,5 mg, vagitorie

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 vagitorie inneholder 0,5 mg østriol

Hjelpestoffer med kjent effekt: Makrogolstearyleter og glycerylricinoleate.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Vagitorie

Hvite til lett kremfargede vagitorier.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

- **Behandling av vaginale symptomer på østrogenmangel:**
 - Behandling av symptomer på vaginal atrofi på grunn av østrogenmangel hos postmenopausale kvinner.
- Atrofisk vaginit og vulvitt, kolpitt, kraurosis og pruritus vulvae, dyspareuni, benigne ulcerasjoner i vagina og på portio, pre- og postoperativt ved vaginale operasjoner.
- Profylakse ved kronisk residiverende cystouretritter ved østrogenmangel.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Ovesterin er et rent østrogenpreparat som kan gis til kvinner med eller uten livmor.

Dosering

- Ved urogenital atrofi:
1 vagitorie pr. dag de første ukene (maksimalt 4 uker), etterfulgt av gradvis reduksjon basert på symptomlindring, til en vedlikeholdsdose (f.eks. 1 vagitorie 2 kvelder pr. uke) nås.
- Preoperativt:
Behandlingen bør startes 2 uker før operasjonen med 1 vagitorie hver kveld.
- Postoperativt:
1 vagitorie hver kveld i minst 2 uker.

Glemt dose skal tas så fort som mulig. Dobbelt dose bør unngås.

Administrasjonsmåte

Ovesterin vagitorier bør settes vaginalt om kvelden ved sengetid.

Ved oppstart av og fortsatt behandling for postmenopausale symptomer, skal den laveste effektive dose benyttes i kortest mulig tid (se også pkt. 4.4).

Når det gjelder Ovesterin vaginalkrem og vagitorier hvor den systemiske eksponeringen for østriol forblir nær det normale postmenopausale området ved bruk to ganger i uken, anbefales det ikke å bruke et progestogen i tillegg (se imidlertid punkt 4.4).

Behandlingen kan starte når som helst for kvinner som ikke allerede står på HRT behandling eller kvinner som bytter fra en kontinuerlig HRT kombinasjonsbehandling. Kvinner som bytter fra en syklisk HRT behandling skal starte behandling med Ovesterin en uke etter at inneværende syklus er avsluttet.

4.3 Kontraindikasjoner

- Kjent tidligere brystkreft eller mistanke om brystkreft
- Kjente eller mistenkte østrogenavhengige ondartede svulster (f.eks. endometriekreft)
- Udiagnostisert genitalblødning
- Ubehandlet endometriehyperplasi
- Tidligere eller pågående venøs tromboembolisk sykdom (dyp venetrombose, lungeemboli)
- Kjente trombofile forstyrrelser (f.eks. mangel på protein C, protein S eller antitrombin, se pkt. 4.4)
- Aktiv eller nylig gjennomgått arteriell tromboembolisk sykdom (f.eks. angina, hjerteinfarkt)
- Akutt leversykdom, eller leversykdom i anamnesen så lenge leverfunksjonstester ikke er normalisert
- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Porfyri

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

- For behandling av postmenopausale symptomer bør HRT bare initieres ved symptomer som gir nedsatt livskvalitet. I alle tilfelle må det foretas en grundig vurdering av fordeler og risikoer minst en gang i året, og behandlingen med HRT bør bare fortsette så lenge fordelene oppveier risikoen.
- Dokumentasjon angående risikoene forbundet med HRT i behandling av prematur menopause er begrenset. På grunn av lav absolutt risiko hos yngre kvinner, kan imidlertid fordel/risiko balansen for disse kvinnene være gunstigere enn hos eldre kvinner.

Medisinsk undersøkelse/oppfølging

- Før innledning eller gjenopptagelse av HRT-behandling bør en fullstendig personlig anamnese og familieranamnese foretas. En legeundersøkelse (inkludert bryst) bør gjøre med hensyn til pasientens anamnese og til kontraindikasjoner og forsiktighetsregler under behandlingen. Kvinnen bør gis råd angående hvilke endringer i brystene som skal rapporteres til lege eller sykepleier (se "brystkreft" under). Undersøkelser, inkludert egnede bildediagnostiske metoder, for eksempel mammografi, skal utføres i henhold til gjeldende screeningpraksis, tilpasset den enkeltes medisinske behov.

Tilstander som krever oppfølging

- Dersom noen av de følgende tilstander er til stede, nylig har forekommet og /eller har forverret seg under graviditet eller tidligere hormonbehandling skal pasienten følges opp nøye. Det bør tas i betraktning at disse tilstandene kan komme tilbake eller forverres under behandling med Ovesterin, spesielt:
 - Leiomyomer (uterine myomer) eller endometriose
 - Risikofaktorer for tromboemboliske forstyrrelse (se nedenfor)

- Risikofaktorer for østrogenavhengige tumorer, f.eks. 1. grads arvelighet for brystkreft (arvelighet i rett nedadgående linje)
- Hypertensjon
- Leversykdom (f.eks. leveradenom)
- Diabetes mellitus med eller uten vaskulære symptomer
- Gallesten
- Migrene eller sterk hodepine
- Systemisk lupus erythematosus
- Endometriehyperplasi i anamnesen (se under)
- Epilepsi
- Astma
- Otsklerose

Grunner for umiddelbar seponering av behandlingen:

Behandlingen skal avsluttes dersom en kontraindikasjon blir oppdaget og i følgende situasjoner:

- Gulsott eller nedsatt leverfunksjon
- Signifikant stigning i blodtrykk
- Nye anfall av migrenelignende hodepine
- Graviditet

Endometriehyperplasi og endometriekreft

- Hos kvinner med intakt livmor øker risikoen for endometriehyperplasi og endometriekreft når systemiske østrogener administreres alene over lengre perioder.
- Når det gjelder Ovesterin vaginalkrem og vagitorier hvor den systemiske eksponeringen for østriol forblir nær det normale postmenopausale området ved bruk to ganger i uken, anbefales det ikke å bruke et progestogen i tillegg.
- Endometriesikkerhet ved langtids- (mer enn ett år) eller gjentatt bruk av lokalt administrert vaginalt østrogen er ikke kjent. Hvis behandlingen gjentas bør den derfor evalueres minst årlig.
- Uavbrutt østrogenstimulering kan føre til premalign eller malign transformasjon av gjenværende foci etter endometriose. Det anbefales derfor forsiktighet ved bruk av dette legemidlet hos kvinner som har gjennomgått hysterektomi på grunn av endometriose, særlig ved kjent restendometriose.
- Dersom blødninger eller sporblødninger oppstår når som helst under behandlingen, bør årsaken undersøkes, og dette kan medføre endometriebiopsi for å utelukke endometriemalignitet.

For å unngå stimulering av endometriet skal den daglige dosen ikke overstige 1 applikasjon (0,5 mg østriol). Denne maksimumsdosen skal heller ikke brukes lenger enn i noen uker (**maksimalt 4 uker**). En epidemiologisk studie har vist at langtids behandling med lave doser oralt østriol, men ikke vaginalt østriol, kan øke risikoen for endometriekreft. Risikoen økte med behandlingens varighet og forsvant innen ett år etter avsluttet behandling. Den økte risikoen omfattet hovedsakelig mindre invasive og høygradig differensierte svulster.

*Følgende risikoer har blitt forbundet med **systemisk** HRT og gjelder i mindre grad Ovesterin vaginalkrem og vagitorier, hvor den systemiske eksponeringen for østriol forblir nær det normale postmenopausale området ved bruk to ganger i uken. Man bør imidlertid vurdere dette ved langvarig eller gjentatt bruk av dette legemidlet.*

Brystkreft

Epidemiologiske data fra en stor metaanalyse antyder ingen økning av brystkreftrisiko hos kvinner uten brystkreft i anamnesen og som tar lavdose vaginalt appliserte østrogener. Det er ikke kjent om lavdose vaginalt appliserte østrogener stimulerer tilbakefall av brystkreft.

HRT, spesielt kombinasjoner av østrogen og gestagen øker mammografisk tetthet.

Dette kan gjøre det vanskeligere å oppdage brystkreft radiologisk. Kliniske studier rapporterte at sannsynligheten for å utvikle økt mammografisk tetthet var lavere hos forsøkspersoner som ble behandlet med østriol enn hos forsøkspersoner som ble behandlet med andre østrogener.

Det er ukjent om den samme risikoen gjelder for Ovesterin. I flere populasjonsbaserte kasus-kontrollstudier ble østriol funnet å ikke være forbundet med en økt risiko for brystkreft, i motsetning til andre østrogener. De kliniske følgene av dette er imidlertid ennå ukjente. Det er derfor viktig at risikoen for å få en brystkreftdiagnose diskuteres med pasienten og veies mot den kjente nytten av HRT.

Ovarialkreft

Ovarialkreft er mye sjeldnere enn brystkreft. Epidemiologiske bevis fra en stor meta-analyse antyder en svak økning av risiko hos kvinner som bruker **systemisk** HRT med kun østrogen som blir tydelig i løpet av 5 års bruk og reduseres over tid etter seponering.

Venøs tromboembolisk sykdom

- **Systemisk** HRT er assosiert med en 1,3 – 3 ganger høyere risiko for å utvikle venøs tromboembolisk sykdom (VTE), dvs. dyp venetrombose eller lungeemboli. Forekomsten av en slik hendelse er mest sannsynlig det første året med HRT enn senere (se pkt. 4.8).
- Pasienter med kjente trombofile tilstander har en økt risiko for VTE, og HRT kan forsterke denne. HRT er derfor kontraindisert hos disse pasientene (se pkt. 4.3).
- Generelt anerkjente risikofaktorer for VTE inkluderer bruk av østrogener, høy alder, store kirurgiske inngrep, forlenget immobilitet, fedme (BMI > 30 kg/m²), systemisk lupus erythematosus (SLE), og kreft. Det er ingen konsensus vedrørende betydningen av åreknuter i forbindelse med VTE.
- Som hos alle postoperative pasienter må profylaktiske tiltak for å hindre VTE etter kirurgi overveies. Dersom elektiv kirurgi følges av forlenget immobilisering, er det anbefalt å stanse HRT midlertidig 4 til 6 uker i forveien. Behandlingen bør ikke startes opp igjen før kvinnen er fullstendig mobilisert.
- Dersom Ovesterin blir brukt for indikasjonen "pre- og postoperativ behandling..." bør profylaktisk behandling mot trombose overveies.
- Hos kvinner uten VTE i egen anamnese, men med førstegrads slektning med trombose i ung alder i anamnesen, kan screening tilbys etter grundig veiledning angående dennes begrensninger (bare en del trombofile tilstander blir identifisert ved screening). Dersom en defekt forbundet med trombofili blir identifisert, som samsvarer med trombose hos familiemedlemmer, eller defekten er "alvorlig" (for eksempel mangel på antitrombin, protein S eller protein C eller en kombinasjon av defekter), er HRT kontraindisert.
- Hos kvinner som allerede står på **kronisk** behandling med antikoagulantia må fordelene kontra risikoen ved behandling med HRT overveies nøye.
- Hvis VTE utvikler seg etter at behandling med Ovesterin er startet skal legemidlet seponeres. Pasienter skal rådes til å kontakte legen umiddelbart dersom de blir oppmerksom på et potensielt tromboembolisk symptom (f.eks. smertefull hevelse i et ben, plutselig smerte i brystet, dyspné).

Koronar hjertesykdom

HRT-behandling med bare østrogen

Data fra randomiserte kontrollerte kliniske studier viste ingen økning i risiko for koronar hjertesykdom hos hysterektomerte kvinner som ble behandlet **systemisk** med bare østrogen.

Iskemisk slag

Systemisk behandling med bare østrogen er assosiert med opp til 1,5 ganger økt risiko for iskemisk slag. Den relative risikoen endres ikke med alder eller tid siden menopause. Fordi baseline risiko for slag er sterkt avhengig av alder, vil allikevel den samlede risiko for slag hos kvinner som bruker HRT øke med økende alder (se pkt. 4.8).

Andre tilstander

- Østrogener kan forårsake væskeretensjon, og pasienter med nedsatt hjerte eller nyrefunksjon må følges nøye.
- Kvinner med hypertriglyseridemi ved behandlingsstart bør følges opp under systemisk hormonsubstitusjonsbehandling, da sjeldne tilfeller av pankreatitt som skyldes kraftig økning av plasmatriglyserider er rapportert ved bruk av østrogenpreparater i denne pasientgruppen.
- Eksogene østrogener kan indusere eller forverre symptomer på arvet og ervervet angioødem.
- Østrogener øker tyreoidabindende globulin (TBG), som fører til økt sirkulerende totalt tyreoidahormon, målt ved proteinbundet jod (PBI), T4-nivåer (ved kolonne eller radioimmunoassay) eller T3-nivåer (ved radioimmunoassay). Opptak av T3 resin er redusert som følge av forhøyet TBG. Konsentrasjonen av fritt T4 og T3 er uendret. Andre bindende proteiner, som kortikosteroidbindende globulin (CGB) kan være forhøyet i serum og gi økte konsentrasjoner av sirkulerende kortikosteroider. Østriol induserer ikke kjønnshormonbindende globulin (SHBG), follikelstimulerende hormon (FSH) eller alpha2-PAG (Pregnancy Zone Protein). Konsentrasjonen av fritt eller biologisk aktivt hormon- forblir uendret. Andre plasmaproteiner kan bli forhøyet (angiotensinogen/ reninsubstrat, α -1-antitrypsin og ceruloplasmin).
- Bruk av HRT forbedrer ikke kognitiv funksjon. Det finnes noen holdepunkter på økt risiko for sannsynlig demens hos kvinner som begynner å bruke faste HRT-kombinasjoner eller HRT med bare østrogen etter 65 års alder.
- Ovesterin er ikke indisert som prevensjonsmiddel.

Samtidig bruk av legemidler mot hepatitt C

Under kliniske studier med regimet med kombinasjonslegemidlet ombitasvirhydrat/paritaprevirhydrat/ritonavir, med eller uten dasabuvir, var økninger av ALAT til mer enn 5 ganger øvre normalgrense (ULN) signifikant hyppigere hos kvinnelige forsøkspersoner som brukte legemidler som inneholdt etinyløstradiol. Kvinner som bruker andre østrogener enn etinyløstradiol, som f.eks. østradiol, østriol og konjugerte østrogener, hadde en økningsrate av ALAT som tilsvarte den som ses hos de som ikke bruker østrogener, men på grunn av de begrensede antallet forsøkspersoner som tok disse andre østrogenene, er det påkrevet med forsiktighet ved samtidig bruk av regimet med kombinasjonslegemidlet ombitasvirhydrat/paritaprevirhydrat/ritonavir, med eller uten dasabuvir. (Se pkt. 4.5.)

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

På grunn av vaginal applikasjon og minimal systemisk absorpsjon, er det lite sannsynlig at eventuelle klinisk relevante legemiddelinteraksjoner oppstår med Ovesterin. Interaksjoner med andre lokalt administrerte vaginale behandlinger bør imidlertid vurderes.

Nedenstående interaksjoner har vært beskrevet ved bruk av orale kombinasjons-p-piller og kan også være relevante for Ovesterin.

Metaboliseringen av østrogener kan øke ved samtidig bruk av substanser som er kjent for å indusere legemiddelmetaboliserende enzymer, spesielt cytokrom P450 enzymer slik som antiepileptika (f.eks. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) og antiinfektiva (f.eks. rifampicin, rifabutin, nevirapin og efavirenz) og naturlegemidler som inneholder Johannesurt/Prikkperikum (*Hypericum Perforatum*). Ved vaginal administrasjon unngås førstestapassjeeffekten i lever, og derfor kan vaginalt påførte østrogener bli mindre påvirket av enzyminduktorer enn oralt administrerte hormoner.

Selv om ritonavir og nelfinavir er kjent som sterke hemmere, utøves derimot enzyminduserende egenskaper når de brukes samtidig med steroidhormoner.

Klinisk sett kan en økt metabolisme av østrogener føre til nedsatt effekt og endringer i den uterine blødningsprofilen.

Under kliniske studier med regimet med kombinasjonslegemidlet ombitasvirhydrat/paritaprevirhydrat/ritonavir, med eller uten dasabuvir, var økninger av ALAT til mer enn 5 ganger øvre normalgrense (ULN) signifikant hyppigere hos kvinnelige forsøkspersoner som brukte legemidler som inneholdt etinyløstradiol. Kvinner som bruker andre østrogenener enn etinyløstradiol, som f.eks. østradiol, østriol og konjugerte østrogenener, hadde en økningsrate av ALAT som tilsvarte den som ses hos de som ikke bruker østrogenener, men på grunn av de begrensede antallet forsøkspersoner som tok disse andre østrogenene, er det påkrevet med forsiktighet ved samtidig bruk av regimet med kombinasjonslegemidlet ombitasvirhydrat/paritaprevirhydrat/ritonavir, med eller uten dasabuvir. (Se pkt. 4.4.)

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet

Ovesterin er bare ment til behandling av postmenopausale kvinner (naturlig eller kirurgisk utløst).

Graviditet

Ovesterin er ikke indisert under graviditet. Dersom graviditet inntreffer under behandling med Ovesterin skal behandlingen umiddelbart seponeres. Resultatene fra de fleste epidemiologiske studier til dags dato indikerer ingen teratogene eller føtotoksiske effekter.

Amming

Ovesterin er ikke indisert under amming. Østriol skilles ut i brystmelken og kan nedsette melkeproduksjonen.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Legemidlet har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Fra litteratur og sikkerhetsovervåking har følgende bivirkninger vært rapportert ved bruk av Ovesterin:

System organklasse	Bivirkninger
Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer	Væskeretensjon
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Ubehag og smerter i brystene. Postmenopausal spotting Utfloed
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Irritasjon på applikasjonsstedet. Pruritus Influensalignende symptomer

Disse bivirkningene er vanligvis forbigående, men kan også indikere for høy dosering.

Klasseeffekter forbundet med systemisk HRT

Følgende risikoer har vært forbundet med systemisk HRT og gjelder i mindre grad Ovesterin vaginalkrem og vagitorier, hvor den systemiske eksponeringen av østriol forblir nær det normale postmenopausale området ved bruk to ganger i uken.

Ovarialkreft

Bruk av **systemisk** HRT har vært knyttet til lett forhøyet risiko for å bli diagnostisert med ovarialkreft (se pkt. 4.4).

En metaanalyse av 52 epidemiologiske studier rapporterte om økt risiko for ovarialkreft hos kvinner som bruker systemisk HRT sammenliknet med kvinner som aldri har brukt HRT (RR 1,43, 95% KI 1,31-1,56). Blant kvinner i alderen 50-54 år som bruker HRT 5 år, gir dette omtrent 1 ekstra tilfelle

blant 2000 brukere. For kvinner i alderen 50-54 år som ikke bruker HRT, vil omtrent 2 kvinner av 2000 bli diagnostisert med ovarialkreft over en 5-års periode.

Risiko for venøs tromboembolisk sykdom

Systemisk HRT er assosiert med en 1,3 til 3 ganger økt relativ risiko for å utvikle venøs tromboembolisk sykdom (VTE), d.v.s. dyp venetrombose eller lungeembolisme. Forekomsten av en slik hendelse er mest sannsynlig i det første året man bruker hormonbehandling (se pkt.4.4). Resultater fra WHI studier presenteres under.

WHI-studier – Estimert relativ risiko for VTE ved 5 års bruk

Aldersgrupper (år)	Tilfeller i en periode på 5 år per 1000 kvinner i placebogruppen	Relativ risiko (95 % KI)	Ekstra tilfeller i en periode på 5 år per 1000 kvinner som bruker HRT (95 % KI)
Oral østrogen alene*			
50-59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)

*Studie på kvinner uten livmor

Risiko for iskemisk slag

- Bruk av **systemisk** HRT er assosiert med en opp til 1,5 ganger økning av relativ risiko for iskemisk slag. Risikoen for hemoragisk slag øker ikke ved bruk av HRT.
- Denne økningen i relativ risiko er ikke avhengig av alder eller behandlingsvarighet, men fordi baseline risiko er sterkt avhengig av alder, vil den samlede risiko for slag hos kvinner som bruker HRT øke med økende alder (se pkt.4.4).

WHI-studier kombinert – Estimert relativ risiko for slag* ved 5 års bruk

Aldersgruppe (år)	Tilfeller i en periode på 5 år per 1000 kvinner i placebogruppen	Relativ risiko (95 % KI)	Ekstra tilfeller i en periode på 5 år per 1000 kvinner som bruker HRT (95 % KI)
50-59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

*Det ble ikke differensiert mellom iskemisk og hemoragisk slag

Andre bivirkninger er rapportert i forbindelse med systemisk østrogen/progestogen kombinasjonsbehandling:

- Østrogenavhengige godartede og ondartede svulster, f.eks. endometriekreft. For ytterligere informasjon, se pkt. 4.3 og 4.4
- Galleblæresykdom
- Hud og underhudssykdommer: kloasma, erytema multiforme, erytema nodosum, vaskulær purpura
- Mulig demens over 65 års alder (se pkt 4.4)

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Begrenset erfaring med overdoser. Lav akutt toksisitet. Overdosering med Ovesterin etter vaginal administreringer usannsynlig.

Symptomer: Dersom store mengder skulle bli tatt inn kan kvalme, oppkast og gjennombruddsblødning hos kvinner forekomme.

Behandling: Ingen kjent antidot. Symptomatisk behandling kan gis om nødvendig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Naturlige og halvsyntetiske østrogen, usammensatte preparater ATC-kode: G03C A04.

Virkningsmekanisme

Ovesterin inneholder det naturlige kvinnelige kjønnshormonet østriol. I motsetning til andre østrogen er østriol korttidsvirkende. Det erstatter tapet av østrogenproduksjon. Ved vaginal atrofi induserer vaginalt administrert østriol normalisering av det urogenitale epitelet og gjenoppretter normal bakterieflora og fysiologisk pH i vagina.

Behandling av symptomer på vaginal østrogenmangel: Vaginalt tilført østrogen lindrer symptomer på vaginal atrofi på grunn av østrogenmangel hos postmenopausale kvinner.

Informasjon fra kliniske studier

- Lindring av vaginale symptomer ble oppnådd i løpet av de første behandlingsukene
- Underlivsblødning etter behandling med Ovesterin har bare sjelden vært rapportert.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Intravaginal administrering av østriol sikrer optimal tilgjengelighet på virkestedet. Østriol tas også opp i det generelle kretsløpet noe som vises ved en markert stigning i plasmanivåene av ikke konjugert østriol.

Distribusjon

Maksimal plasmakonsentrasjon nås 1-2 timer etter applisering.

Etter vaginal administrering av 0,5 mg østriol, er C_{max} ca 100 pg/ml, C_{min} omtrent 25 pg/ml og $C_{average}$ ca. 70 pg/ml. Etter 3-ukers daglig administrasjon av 0,5 mg østriol vaginalt, har $C_{average}$ sunket til 40 pg/ml.

I en klinisk studie var median plasmanivå målt 12 timer etter administrering etter 12 uker med bruk av østriolkrem 8,5 pg/ml (interkvartilbredde [IQR] 3,3-24,3). Etter en median på 21 måneder (IQR 9,2-38,4) med bruk tre ganger i uken, var median serumnivå av østriol i kronisk gruppe 5,5 pg/ml (IQR 1,9-10,2).

Biotransformasjon

Nesten alt (90 %) av østriol er bundet til albumin i plasma og i motsetning til andre østrogen blir nesten ikke noe østriol bundet til kjønnshormonbindende globulin. Østriol metaboliseres hovedsakelig ved konjugering og dekonjugering i løpet av den enterohepatiske sirkulasjonen.

Eliminasjon

Østriol som er et metabolsk sluttprodukt skilles hovedsakelig ut via urinen i konjugert form. Bare en liten del (± 2 %) blir skilt ut via fæces, hovedsakelig som ikke konjugert østriol.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

De toksikologiske egenskapene til østriol er velkjente. Det finnes ingen data av relevans for sikkerhetsbedømming utover det som fremkommer av preparatomtalen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Hardfett med tilsetningsstoffer (makrogolstearyleter og glycerylricinoleate).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakning: 15 stk

Overesterin vagitorier pakkes i blisterpakninger av polyvinylklorid (PVC-PE).

Hver blister inneholder 5 vagitorier. Blisterene pakkes i pappkartonger.

6.6 Instruksjoner vedrørende bruk og håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Aspen Pharma Trading Limited,
3016 Lake Drive,
Citywest Business Campus,
Dublin 24,
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

MTnr. 6941

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28.06.84

Dato for siste fornyelse: 16.03.09

10. OPPDATERINGSDATO

22.11.2023