

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ovesterin 1 mg, tablett
Ovesterin 2 mg, tablett

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 tablett inneholder 1 mg eller 2 mg østriol.
For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Hvite runde, flate tabletter med delestrek og koniske kanter. Tablettene er merket med en kode på den ene siden. For 1 mg tabletter: DG over og 7 under delestreken. For 2 mg tabletter: DG over og 8 under delestreken. Delestreken er kun for å lette deling slik at det blir enklere å svelge tablettene, og ikke for å dele den i to like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Degenerative og atrofiske endringer i genitalorganene som følge av østrogenmangel i tilknytning til menopausen eller ovariectomi. Atrofisk vaginit og vulvitt, colpitt, kraurosis og pruritus vulvae, dyspareuni, benigne ulcerasjoner i vagina og på portio, pre- og postoperativt ved vaginale operasjoner. Ikke infeksjøs cystouretritt som følge av østrogenmangel. Profylakse ved kronisk residiverende cystouretritt ved østrogenmangel. Cervikal sterilitet. Forsøksvis ved visse former for urininkontinens.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

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

Urogenitale besvær postmenopausal: 2-3 mg 1 gang daglig i 2-3 uker. Vedlikeholdsdose: 1-2 mg daglig. Vanligvis bør et progestagen legges til i minst 12–14 dager hver måned/28-dagers syklus. Med mindre det foreligger en tidligere diagnose på endometriose, anbefales det ikke å legge til et progestagen hos hysterektomerte kvinner.

Pre- og postoperativt ved vaginale inngrep: 1 mg daglig. Cervikal sterilitet: 0,5-1 mg daglig fra 6. til 15 dag.

Ved oppstart av og fortsatt behandling for postmenopausale symptomer, skal den laveste effektive dose benyttes i kortest mulig tid. Ved langtidsbehandling hos kvinner med intakt uterus anbefales monitorering av endometriet eller, alternativt, samtidig bruk av et progestogen (se pkt. 4.4).

En glemt dose bør tas så fort man husker det dersom det ikke er mer enn 12 timer siden siste dose. I sistnevnte tilfelle skal man hoppe over den glemte dosen og ta den neste dosen til vanlig tid.

Tablettene bør svelges med litt vann eller annen drikk, helst til samme tid hver dag. Det er viktig at hele dagsdosen tas på en gang (se pkt. 4.4)

For kvinner som ikke tar HRT eller kvinner som bytter fra et HRT preparat i fast kombinasjon, kan behandling med Ovesterin starte når som helst. Kvinner som bytter fra et syklisk HRT- regime bør starte med Ovesterin en uke etter fullført syklus.

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 tromboemboli (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
- Sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for arvetilstand med laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon (se pkt. 6.1)

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 familieanamnese foretas. Legeundersøkelse (inkludert bekken og bryst) følges av denne og av kontraindikasjoner og forsiktighetsregler. Under behandlingen anbefales regelmessige kontroller som tilpasses hver enkelt kvinne med hensyn til frekvens og hva som bør undersøkes. Kvinnen skal rådes 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 under)
- 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
- Migræne 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 uterus er risiko for endometriehyperplasi og endometriekreft økt når østrogen administreres alene over lengre perioder. Det er rapportert at risikoen for endometriekreft er 2 til 12 ganger høyere hos kvinner som behandles med østrogen, enn hos kvinner som ikke bruker HRT, og avhenger av behandlingsvarighet og østrogendose (se pkt. 4.8).

Kliniske studier har vist at langtids bruk av høye doser østriol kan medføre en stimulering av endometriet. I tillegg har en epidemiologisk studie vist at langtids behandling med lave doser oralt østriol kan øke risikoen for endometriekreft. Risikoen øker med behandlingens varighet. Etter avsluttet behandling kan risikoen være forhøyet i minst 10 år. Tillegg av syklisk progestagen i minst 12 dager pr. måned/28-dagers syklus eller kontinuerlig behandling med kombinert østrogen-progestagen hos ikke-hysterektomerte kvinner forebygger den økte risikoen som er forbundet med HRT med kun østrogen.

Gjennombruddsblødning og sporblødning kan forekomme de første månedene av behandlingen. Hvis gjennombruddsblødning eller sporblødning oppstår etter en tids behandling eller fortsetter etter seponering av behandling, bør årsaken undersøkes. Undersøkelsen kan omfatte endometriebiopsi for å utelukke endometrial malignitet.

Hos kvinner med intakt uterus bør følgende forholdsregler tas:

- Den daglige dosen bør tas på en gang og ikke deles opp på flere doser
- Blødning under behandlingen skal alltid undersøkes. Pasienten skal informeres om å kontakte lege dersom vaginalblødning oppstår.
- Ved langtidsbehandling bør endometriet undersøkes minst en gang i året. Alternativt kan man legge til et progestogen minst 12 dager hver kalendermåned.

Stimulering med østrogen alene kan føre til premalign eller malign transformering av residuale foci ved endometriose. Tilleggsbehandling med progestogen ved substitusjonsbehandling med østrogen bør derfor vurderes hos kvinner som har gjennomgått hysterektomi pga. endometriose, særlig hvis det er kjent at de har residual endometriose.

Brystkreft

Samlede bevis viser at det er en økt risiko for brystkreft hos kvinner som mottar kombinasjonsbehandling med østrogen og progestogen eller HRT med østrogen alene, avhengig av varigheten av HRT.

Kombinert østrogen-progestogen behandling:

Den randomiserte, placebokontrollerte studien “The Women’s Health Initiative study” (WHI) og en metaanalyse av prospektive epidemiologiske studier stemmer overens med funn av økt risiko for brystkreft hos kvinner som får kombinert HRT-behandling med østrogen/progestogen. Denne økte risikoen viser seg etter omtrent 3 (1-4) år (se pkt. 4.8).

Resultater fra en stor metaanalyse viste at den forhøyede risikoen vil reduseres med tiden etter avsluttet behandling, og at tiden det vil ta å nå baseline avhenger av varigheten av tidligere HRT-bruk. Ved HRT med varighet over 5 år kan risikoen vedvare i 10 år eller mer.

Behandling med bare østrogen:

WHI studien fant ingen økning av risikoen for brystkreft hos hysterektomerte kvinner som brukte HRT med bare østrogen. Observasjonsstudier har for det meste rapportert en liten økning av risiko for å bli diagnostisert med brystkreft. Denne risikoen er betydelig mindre enn den som er funnet hos brukere av østrogen/progestogen kombinasjoner (se pkt. 4.8).

Det er ukjent om den samme risikoen gjelder for Ovesterin. I flere populasjonsbaserte kasus-kontrollstudier fant man at østriol ikke var forbundet med økt risiko for brystkreft, i motsetning til andre østrogen. Den kliniske betydningen av disse funnene er imidlertid enda ikke kjent. Derfor er det viktig at risikoen for å bli diagnostisert for brystkreft drøftes med pasienten og oppveies mot de kjente fordelene med HRT.

HRT, spesielt kombinasjoner av østrogen og gestagen kan øke tettheten i mammografiske bilder. Dette kan gjøre det vanskeligere å oppdage brystkreft radiologisk. Det er rapportert at økningen i mammografisk tetthet forekommer mer sjelden hos forsøkspersoner som ble behandlet med østriol enn hos forsøkspersoner som ble behandlet med andre østrogen.

Ovarialkreft

Ovarialkreft er langt mer sjeldent enn brystkreft. Epidemiologiske funn fra en stor metaanalyse antyder noe økt risiko hos kvinner som bruker hormonell substitusjonsbehandling med østrogen alene eller østrogen-progestogen i kombinasjon. Økt risiko vises innen 5 års bruk, og avtar over tid etter at behandlingen er avsluttet.

Noen andre studier, inkludert WHI-studien, antyder at bruk av kombinerte former for hormonsubstitusjonsbehandling kan være forbundet med lik eller noe lavere risiko (se pkt. 4.8).

Det er uvisst om langtidsbruk av lavpotente østrogen (slik som Ovesterin) utgjør en annerledes risiko enn andre østrogenholdige preparater.

Venøs tromboembolisk sykdom

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). Det ikke kjent hvorvidt den samme risikoen gjelder for Ovesterin.

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 østrogen, 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 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

Randomiserte kontrollerte kliniske studier har ikke vist beskyttelse mot hjerteinfarkt hos kvinner med eller uten pågående kardiovaskulær sykdom som fikk kombinert østrogen/progestogen HRT eller HRT med bare østrogen.

HRT-behandling med østrogen/progestogen kombinasjonspreparat

Det er en svak økning i den relative risikoen for koronar hjertesykdom ved bruk av kombinert østrogen/progestogen HRT. Fordi den absolutte risikoen for kardiovaskulær sykdom ved baseline er sterkt avhengig av alder, er antallet ekstra tilfeller av koronar hjertesykdom som skyldes bruk av østrogen/progestogen hos friske kvinner nær menopause svært lavt, men vil stige med økende alder.

HRT-behandling med bare østrogen

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

Iskemisk slag

HRT-behandling med kombinert østrogen/progestogen og 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).

Samtidig bruk av legemidler mot hepatitt C

Under kliniske studier med regimet med kombinasjonslegemidlet ombitasvir/paritaprevir/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, slik som kombinert hormonell prevensjon (CHC). I tillegg ble det også hos pasienter som var behandlet med glecaprevir/pibrentasvir observert forhøyet ALAT-nivå hos kvinner som brukte legemidler som inneholdt etinyløstradiol slik som CHC. 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 østrogener, er det påkrevet med forsiktighet ved samtidig bruk av regimet med kombinasjonslegemidlet ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, med eller uten dasabuvir, og også regimet glecaprevir/pibrentasvir. (Se pkt. 4.5.)

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 eller ervervet angioødem
- Østrogener øker tyreoidbindende globulin (TBG), som fører til økt sirkulerende totalt tyreoidhormon, 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).

- Østriol er en svak gonadotropinhemmer.
- 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.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det har ikke vært eksempler på interaksjoner mellom Ovesterin og andre legemidler i klinisk praksis. Skjønt dataene er begrenset, kan interaksjoner mellom Ovesterin og andre legemidler forekomme. Nedenstående interaksjoner har vært beskrevet ved bruk av orale kombinasjons-p-piller og kan også være relevante for Ovesterin.

Metaboliseringen av østrogen 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 (prykkperikum, *Hypericum perforatum*).

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 østrogen føre til nedsatt effekt og endringer i den uterine blødningsprofilen.

Effekten av hormonerstatningsterapi med østrogen på andre legemidler
Hormonelle prevensjonsmidler som inneholder østrogen har vist seg å betydelig redusere plasmakonsentrasjonen av lamotrigin når de inntas samtidig, på grunn av induksjon av lamotrigin glukuronidering. Dette kan redusere anfallskontroll. Selv om det ikke har blitt gjort studier av den mulige interaksjonen mellom hormonerstatningsterapi og lamotrigin, er det forventet at en lignende interaksjon eksisterer, noe som kan føre til redusert anfallskontroll blant kvinner som tar begge legemidlene samtidig.

Farmakodynamiske interaksjoner

Under kliniske studier med regimet med HCV-kombinasjonslegemidlet ombitasvir/paritaprevir/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, slik som kombinert hormonell prevensjon (CHC). Kvinner som bruker andre østrogen enn etinyløstradiol, som f.eks. østradiol, østriol og konjugerte østrogen, hadde en økningsrate av ALAT som tilsvarte den som ses hos de som ikke bruker østrogen, 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 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, med eller uten dasabuvir og også regimet med glecaprevir/pibrentasvir. (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 føtotoxiske 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:

System organklasse	Bivirkninger
Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer	Væskeretensjon
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Ømhet og/eller smerter i brystene Postmenopausal spotting Utflod
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Influensalignende symptomer

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

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

- Galleblæresykdom
- Hud og underhudssykdommer: kloasma, erytema multiforme, erytema nodosum, vaskulær purpura
- Mulig demens over 65 års alder (se pkt 4.4)

Risiko for brystkreft

En opptil 2 ganger økt risiko for diagnosen brystkreft er rapportert hos kvinner som bruker østrogen-progestogen kombinasjonsbehandling i mer enn 5 år.

Den økte risikoen hos pasienter som får behandling med østrogen alene er lavere enn den man ser hos brukere av østrogen-progestogen-kombinasjonspreparater.

Graden av risiko er avhengig av brukens varighet (se pkt.4.4).

Absolutte risikoestimer basert på resultatene av den største, randomiserte, placebo-kontrollerte studien (WHI-studien) og den største metaanalysen av prospektive epidemiologiske studier følger.

Største metaanalyse av prospektive epidemiologiske studier

Estimert tilleggslisiko for brystkreft etter 5 års bruk hos kvinner med BMI på 27 (kg/m²)

Alder ved start av HRT (år)	Insidens per 1000 ikke-brukere av HRT over en 5-års periode (50-54 år)*	Relativ risiko	Ytterligere tilfeller per 1000 brukere av HRT etter 5 år
HRT med bare østrogen			
50	13,3	1,2	2,7
HRT med kombinasjoner av østrogen-progestogen			
50	13,3	1,6	8,0

* Hentet fra baseline insidensrater i England i 2015 hos kvinner med BMI på 27 (kg/m²)

Merk: Da forekomsten av brystkreft varierer i EU-landene, vil også antall ekstra tilfeller av brystkreft endres proporsjonalt.

Estimert tilleggslisiko for brystkreft etter 10 års bruk hos kvinner med BMI på 27 (kg/m²)

Alder ved start av HRT (år)	Insidens per 1000 ikke-brukere av HRT over en 10-års periode (50-59 år)*	Risikoforhold	Ytterligere tilfeller per 1000 brukere av HRT etter 10 år
Østrogen med HRT alene			
50	26,6	1,3	7,1
Kombinert østrogen-progestogen			
50	26,6	1,8	20,8

*Hentet fra baseline insidensrater i England i 2015 hos kvinner med BMI på 27 (kg/m²)

Merk: Da den underliggende insidensen av brystkreft varierer i EU-landene, vil også antall ytterligere tilfeller av brystkreft endres proporsjonalt.

WHI studier –Estimert relativ risiko for brystkreft etter 5 års bruk

Aldersgrupper (år)	Tilfeller i en periode på 5 år per 1000 kvinner i placeboarmen	Relativ risiko (95 % KI)	Ekstra tilfeller i en periode på 5 år per 1000 kvinner som har bruk HRT (95 % KI)
HRT med bare østrogen*			
50-79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0)**
HRT med kombinasjoner av østrogen*-progestogen***			
50-79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)

* konjugerte, ekvine østrogener (CEE)

** WHI-studiearmen med kvinner uten uterus viste ikke økt risiko for brystkreft.

*** Når analysen ble begrenset til kvinner som ikke hadde brukt HRT før studien, ble det ikke funnet noen økt risiko i de første 5 behandlingsårene. Etter 5 år var risikoen høyere enn for ikke-brukere.

KI = konfidensintervall

- **Ovarialkreft**

Bruk av østrogen monoterapi eller kombinert østrogen/progestogen-hormonsubstitusjonsbehandling 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 hormonell substitusjonsbehandling sammenliknet med kvinner som aldri har brukt hormonell substitusjonsbehandling (RR 1.43, 95% CI 1.31-1.56). Blant kvinner i alderen 50-54 år som bruker hormonell substitusjonsbehandling over en 5 års -periode, vil omtrent i 1 ekstra tilfelle blant 2000 brukere bli diagnostisert. For kvinner i alderen 50-54 år som ikke bruker hormonell substitusjonsbehandling, vil omtrent 2 kvinner av 2000 bli diagnostisert med ovarialkreft over en 5-års periode.

- **Risiko for endometriekreft**

Postmenopausale kvinner med livmor

Endometriekreft diagnostiseres hos ca. 5 av 1000 postmenopausale kvinner som har uterus og ikke bruker HRT. Hos kvinner med livmor er bruk av HRT med kun østrogen ikke anbefalt fordi det øker risikoen for endometriekreft (se pkt. 4.4).

Avhengig av behandlingens varighet og østrogendosen er det rapportert 5 til 55 ekstra tilfeller per 1000 kvinner i alderen 50–65 år som bruker HRT med bare østrogen.

Tillegg av progestogen til østrogen i minst 12 dager per syklus, kan forebygge denne økte risikoen. MWS-studien viser at 5 års bruk av kombinert HRT (sekvensiell eller kontinuerlig) ikke økte risikoen for endometriekreft (RR (95 % KI) på 1,0 (0,8–1,2)).

- **Risiko for venøs tromboembolisk sykdom**

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).

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)
HRT med bare østrogen*			
50-59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)*
HRT med kombinasjoner av østrogen-progestogen			
50-59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

*Studie på kvinner uten livmor

- **Risiko for koronar hjertesykdom**
Risikoen for koronar hjertesykdom øker litt hos brukere av østrogen/progestogen kombinasjoner over 60 års alder (se pkt.4.4).
- **Risiko for iskemisk slag**
Bruk av bare østrogen og østrogen/progestogen kombinasjonsbehandling 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

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.

Symptomer: Hos voksne ga 100–200 mg østriol gastrointestinale symptomer og lett leverpåvirkning. Det er ikke forventet at toksiske symptomer vil forekomme dersom flere tabletter tas samtidig. I tilfeller av akutt overdose kan kvalme, oppkast og gjennombruddsblødning hos kvinner utvikles. Ved kronisk bruk kan væskeretensjon, ødem og hypertensjon utvikles.

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme:

Ovesterin inneholder det naturlige kvinnelige hormonet østriol. I motsetning til andre østrogener er østriol korttidsvirkende fordi det bare har kort retensjonstid i endometriecellekjernen. Østriol substituerer redusert østrogenproduksjon hos menopausale kvinner og lindrer menopausale symptomer. Østriol er særlig effektivt i behandling av urogenitale symptomer. Ved atrofi i skjede og urinveier induserer østriol normalisering av det urogenitale epitelet og gjenoppretter normal bakterieflora og fysiologisk pH i vagina. Dermed økes motstandskraften mot infeksjoner og inflammasjoner i de urogenitale epitelcellene, og vaginale plager som dyspareuni, tørrhet, svie, infeksjoner i skjede og urinveier, vannlatingsproblemer og mild urininkontinens reduseres.

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

Rask og nesten fullstendig absorpsjon fra gastrointestinaltraktus.

Distribusjon

Maks. plasmakonsentrasjon av ikke konjugert østriol nås innen 1 time. Etter oral administrering av 8 mg østriol, er C_{max} ca. 200 ng/ml, C_{min} omtrent 20 ng/ml og $C_{average}$ ca. 40 ng/ml.

Biotransformasjon

Nesten all østriol (90 %) er bundet til albumin i plasma og i motsetning til andre østrogener blir nesten ikke noe østriol bundet til kjønns-hormonbindende globulin (SHBG). Metaboliseres i leveren hovedsakelig ved konjugering og dekonjugering.

Eliminasjon

Blir hovedsakelig utskilt via urinen i konjugert form. Kun en liten del (± 2 %) blir utskilt via fæces hovedsakelig som ukonjugert 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

Ovesterin tabletter 1 mg:

Amylopektin
Magnesiumstearat
Potetstivelse
Laktosemonohydrat

Ovesterin tabletter 2 mg:

Potetstivelse
Povidon
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat
Laktosemonohydrat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30°C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ovesterin pakkes i gjennomtrykkspakninger av PVC film med en aluminiumfolie som har et varmemeforseglende lag på den siden som er i kontakt med tablettene. Hver gjennomtrykkspakning inneholder 30 tabletter. Gjennomtrykkspakningene pakkes i kartonger av papp.

6.6 Instruksjoner vedrørende bruk og håndtering

Ingen spesielle forholdsregler

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

1 mg: MTnr. 5686

2 mg: MTnr. 7363

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

1 mg tablett:

Dato for første markedsføringstillatelse : 26.10.71

Dato for siste fornyelse: 14.februar 2007

2 mg tablett:

Dato for første markedsføringstillatelse : 21.12.88

Dato for siste fornyelse : 16.mars 2009

10. OPPDATERINGSDATO

13.12.2023