

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

OEKOLP, 1 mg/g, krem dopochwowy

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 g kremu zawiera 1,0 mg estriolu (*Estriolum*)

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: glikol propylenowy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krem dopochwowy

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Hormonalna Terapia Zastępcza (HTZ) (ang. HRT - Hormone Replacement Therapy) dla zmian zanikowych dolnego odcinka dróg moczowo-płciowych, wywołanych niedoborem estrogenów.
- Leczenie przed- i pooperacyjne kobiet w okresie pomenopauzalnym, poddawanych zabiegom pochwowym.
- Jako pomoc diagnostyczna w przypadku wątpliwego obrazu cytologicznego wymazu z szyjki macicy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Należy stosować 0,5 g kremu ($\frac{1}{2}$ objętości aplikatora odpowiadająca 0,5 mg estriolu) na dobę lub w pojedynczych przypadkach, o ile to konieczne maksymalnie 1 g kremu (= 1 objętość aplikatora odpowiadająca 1 mg estriolu) na dobę, dopochwowo. Alternatywnie, odpowiednia ilość kremu dopochwowego stosowana jest na zewnętrzne narządy płciowe. Podana dawka maksymalna 1 g kremu na dobę nie powinna być przekraczana.

Krem stosuje się dopochwowo za pomocą załączonego aplikatora wielokrotnego użytku, przed udaniem się na spoczynek nocny. Alternatywnie stosując na zewnętrzne narządy płciowe należy nałożyć cienką warstwę kremu na miejsca wymagające leczenia i wetrzeć palcami.

Leczenie zmian zanikowych dolnego odcinka dróg moczowo-płciowych:

Zwykle stosuje się 0,5 g kremu OEKOLP na dobę przez okres 3 tygodni. Po tym czasie skuteczna jest zwykle dawka podtrzymująca 0,5 g kremu na dobę stosowana raz lub dwa razy na tydzień.

Leczenie przed- i pooperacyjne u kobiet w okresie pomenopauzalnym poddawanych zabiegom pochwowym:

Zwykle stosuje się 0,5 g kremu na dobę (½ objętości aplikatora) przez okres około dwu tygodni przed operacją. Po operacji jako dawka podtrzymująca podawane jest 0,5 g kremu na dobę (½ objętości aplikatora) dwa razy w tygodniu.

Pomoc diagnostyczna w przypadku wątpliwego obrazu cytologicznego wymazu z szyjki macicy:

0,5 g kremu (½ objętości aplikatora), co drugi dzień w tygodniu poprzedzającym pobranie następnego wymazu.

W przypadku pominięcia jednej dawki, produkt leczniczy należy zastosować jak najszybciej chyba, że pominięcie to zostało zauważone w dniu zastosowania następnej dawki. W takim przypadku, należy pominąć zapomnianą dawkę i stosować następne według wcześniej ustalonego schematu. Nie należy stosować dwóch dawek w ciągu jednej doby.

W zależności od nasilenia objawów niedoboru hormonów w błonie śluzowej pochwy, konieczne może być stosowanie kremu OEKOLP przez dłuższy czas. W takim przypadku konieczne jest przeprowadzanie co sześć miesięcy badania lekarskiego z cytologiczną oceną błony śluzowej pochwy w celu stwierdzenia w jaki sposób należy kontynuować leczenie.

Dla rozpoczęcia oraz kontynuacji leczenia objawów pomenopauzalnych należy stosować jak najmniejsze, skuteczne dawki przez najkrótszy okres czasu (patrz punkt 4.4).

U kobiet niestosujących HTZ lub u kobiet, które chcą zamienić obecnie stosowaną ciągłą złożoną HTZ, można rozpocząć stosowanie produktu leczniczego OEKOLP w każdej chwili. U kobiet stosujących ciągłą sekwencyjną HTZ można rozpocząć stosowanie produktu leczniczego OEKOLP tydzień po zakończeniu cyklu.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na estriol lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Występowanie obecnie lub w przeszłości raka piersi bądź jego podejrzenie.
- Występowanie obecnie nowotworów złośliwych estrogenozależnych lub ich podejrzenie (np. rak endometrium).
- Krwawienie z dróg rodnych o nieznanym pochodzeniu.
- Nieleczona hiperplazja endometrium.
- Wcześniejsza, bądź obecnie występująca żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna).
- Stwierdzone zaburzenia krzepnięcia (np. niedobór białka C, niedobór białka S lub antytrombiny, patrz punkt 4.4).
- Występowanie kiedykolwiek zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic (np. dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego).
- Ostra choroba wątroby lub choroba wątroby w przeszłości, do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do normy.
- Porfiria.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W leczeniu objawów menopauzy, HTZ powinna być stosowana wyłącznie w przypadku, kiedy wpływają one ujemnie na jakość życia. Przynajmniej raz w roku należy dokonać oceny stosunku korzyści do ryzyka stosowania HTZ. HTZ powinna być kontynuowana tak długo, jak długo korzyści przeważają nad ryzykiem.

Dostępne dane dotyczące zagrożeń związanych z HTZ w leczeniu przedwczesnej menopauzy są ograniczone, jednak ze względu na niski poziom ryzyka bezwzględnego u młodszych kobiet, stosunek korzyści do ryzyka u tych kobiet może być wyższy niż u kobiet starszych.

Badanie lekarskie/wizyty kontrolne

Przed rozpoczęciem lub przywróceniem HTZ, powinien zostać zebrany dokładny wywiad lekarski, w tym wywiad rodzinny. Badanie fizykalne (uwzględniające miednicę i piersi) powinno opierać się na wskazówkach z wywiadu, jak również przeciwwskazaniach i środkach ostrożności. Podczas trwania leczenia zalecane są wizyty kontrolne o częstotliwości i charakterze dopasowanym do pacjentki. Kobiety powinny zostać poinformowane, jakie zmiany w obrębie piersi należy zgłosić lekarzowi lub pielęgniarce (patrz punkt „Rak piersi”). Badania, uwzględniające odpowiednie badania obrazowe, np. mammografię, powinno wykonywać się w zgodzie z obecnie obowiązującymi praktykami badań przesiewowych, dostosowanymi do wymogów klinicznych poszczególnych pacjentek.

Stany wymagające nadzoru

W przypadku obecności następujących stanów, ich wystąpienia w przeszłości i (lub) nasilenia podczas ciąży lub wcześniejszego leczenia hormonalnego, pacjentka powinna pozostawać pod stałą kontrolą. Należy wziąć pod uwagę, iż w trakcie stosowania produktu leczniczego OEKOLP, może dojść do nawrotu lub pogorszenia niżej wymienionych stanów:

- Mięśniak gładkokomórkowy (mięśniaki macicy) lub endometrioza
- Czynniki ryzyka wystąpienia zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (patrz poniżej)
- Czynniki ryzyka wystąpienia nowotworów estrogenozależnych np. rak piersi u krewnych pierwszego stopnia
- Nadciśnienie
- Choroby wątroby (np. gruczolak wątroby)
- Cukrzyca z lub bez zmian naczyniowych
- Kamica żółciowa
- Migrena lub (ciężki) ból głowy
- Toczeń rumieniowaty układowy
- Hiperplazja endometrium w wywiadzie (patrz poniżej)
- Padaczka
- Astma
- Otoskleroza

Wskazania do bezzwłocznego zaprzestania terapii:

Leczenie powinno zostać przerwane w przypadku wystąpienia przeciwwskazania, jak również w przypadku wystąpienia:

- żółtaczki lub zaburzeń czynności wątroby
- znaczącego wzrostu ciśnienia krwi
- wystąpienia *de novo* bólu głowy o charakterze migrenowym
- ciąży

Hiperplazja endometrium i rak endometrium

Aby zapobiec stymulacji endometrium, dobową dawkę nie powinna przekraczać 1 aplikacji (½ objętości aplikatora odpowiadająca 0,5 mg estriolu), dawka ta nie powinna być stosowana dłużej niż przez kilka tygodni. Wyniki jednego badania epidemiologicznego wykazały, że długoterminowe podawanie doustne małych dawek estriolu, może zwiększać ryzyko wystąpienia raka endometrium. Nie dotyczy to podawania dopochwowego. Ryzyko to zwiększa się wraz z czasem trwania leczenia, a zmniejsza się w ciągu roku po zaprzestaniu terapii. Zwiększone ryzyko głównie odnosi się do mniej inwazyjnych i bardziej zróżnicowanych nowotworów. Krwawienia z pochwy występujące podczas leczenia powinny być dokładnie zbadane. Pacjentka powinna zostać poinformowana o konieczności skontaktowania się z lekarzem, jeśli wystąpi krwawienie z pochwy.

Rak piersi

Dostępne dane wskazują na istnienie podwyższonego ryzyka raka piersi u kobiet przyjmujących złożoną HTZ estrogenowo-progestagenową i prawdopodobnie również HTZ estrogenową; ryzyko to jest zależne od czasu trwania HTZ.

Złożona terapia estrogenowo-progestagenowa:

Randomizowane badanie kliniczne, z grupą kontrolną placebo (ang. *WHI, Women 's Health Initiative study*) i badania epidemiologiczne potwierdzają istnienie podwyższonego ryzyka raka piersi u kobiet przyjmujących złożoną HTZ estrogenowo-progestagenową, które wykazano po około 3 latach leczenia (patrz punkt 4.8).

Terapia estrogenowa:

W badaniu WHI nie stwierdzono wzrostu ryzyka raka piersi u kobiet po histerektomii przyjmujących estrogenową HTZ. W większości badań obserwacyjnych stwierdzono niewielki wzrost ryzyka raka piersi, które jest znamienne niższe od stwierdzonego u osób przyjmujących kombinację estrogenu i progestagenu (patrz punkt 4.8).

Wzrost ryzyka staje się widoczny w okresie kilku lat leczenia, lecz wraca do stanu wyjściowego w ciągu kilku (maksymalnie 5) lat od zakończenia terapii.

HTZ, a zwłaszcza złożona terapia estrogenowo-progestagenowa, powoduje zwiększenie radiologicznej gęstości tkanki gruczołu sutkowego w obrazie mammograficznym, co może w sposób niepożądany wpływać na możliwość radiologicznego wykrycia raka piersi. Wyniki badań klinicznych wykazały, że w odróżnieniu od pozostałych estrogenów, estriol nie powoduje zwiększenia gęstości tkanki gruczołowej piersi w obrazie mammograficznym.

Nie wiadomo, czy stosowanie produktu leczniczego OEKOLP niesie takie samo ryzyko.

W badaniu epidemiologicznym, dotyczącym 3345 kobiet z zaawansowanym rakiem piersi i 3454 kobiet zdrowych, nie wykazano związku estriolu ze wzrostem ryzyka raka piersi, co stwierdzono w przypadku innych estrogenów. Niemniej jednak, znaczenie kliniczne tych wyników badań nie jest jeszcze potwierdzone. Dlatego też, przed rozpoczęciem stosowania HTZ, należy rozważyć korzyści z niej wynikające i ryzyko zachorowania na raka piersi.

Nowotwór jajnika

Nowotwór jajnika występuje znacznie rzadziej niż nowotwór piersi. Z danych epidemiologicznych z dużej metaanalizy wynika nieznacznie zwiększone ryzyko, które uwidacznia się w ciągu 5 lat stosowania i zmniejsza się w czasie po odstawieniu tych środków u kobiet przyjmujących HTZ w postaci samych estrogenów lub skojarzenia estrogenów i progestagenów.

Z niektórych innych badań, w tym badania WHI, wynika, że stosowanie skojarzonej HTZ może wiązać się z podobnym lub nieznacznie mniejszym ryzykiem (patrz punkt 4.8). Nie wiadomo, czy długotrwałe przyjmowanie niskodawkowych estrogenów (w tym produktu leczniczego OEKOLP) powoduje inne ryzyko niż pozostałe produkty lecznicze zawierające wyłącznie estrogen.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)

HTZ związana jest z 1,3 do 3-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych, np. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej.

Wystąpienie powyższych epizodów jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku stosowania HTZ niż w okresie późniejszym (patrz punkt 4.8). Badania te nie dotyczyły stosowania produktu leczniczego OEKOLP. Ze względu na brak danych nie wiadomo, czy produkt leczniczy OEKOLP niesie ze sobą taki sam poziom ryzyka.

U pacjentek ze stwierdzoną trombofilią występuje podwyższone ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych, a HTZ może dodatkowo przyczyniać się do tego ryzyka. Z tego względu HTZ jest przeciwwskazana u tych pacjentek (patrz punkt 4.3).

Ogólnie uznane czynniki ryzyka ŻChZZ obejmują przyjmowanie estrogenów, zaawansowany wiek, rozległy zabieg chirurgiczny, dłuższe unieruchomienie, otyłość (wskaźnik masy ciała powyżej 30 kg/m²), ciążę lub okres poporodowy, toczeń rumieniowaty układowy (SLE) i raka. Nie ma jednoznacznego stanowiska odnośnie możliwej roli żyłaków w ŻChZZ.

Podobnie jak w przypadku wszystkich osób po zabiegach operacyjnych, należy podjąć środki, które zapobiegają wystąpieniu żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych po operacji. Jeśli po przeprowadzeniu planowanego zabiegu operacyjnego konieczne będzie dłuższe unieruchomienie, zaleca się tymczasowe przerwanie HTZ od 4 do 6 tygodni przed operacją. Leczenie należy wznowić dopiero po całkowitym uruchomieniu pacjentki.

Jeśli wskazaniem do stosowania produktu leczniczego OEKOLP jest „terapia przed- i pooperacyjna...”, należy rozważyć profilaktyczne leczenie przeciwzakrzepowe.

Kobiety u których w wywiadzie nie stwierdzono żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych, a które mają krewnego pierwszego stopnia, u którego w młodym wieku wystąpiła zakrzepica, można poddać badaniu przesiewowemu po starannym omówieniu jego ograniczeń (podczas badania przesiewowego wykrywa się tylko część przypadków trombofilii). HTZ jest przeciwwskazana w przypadku zidentyfikowania trombofilii, która nie jest związana z zakrzepicą u członków rodziny, lub jeśli to zaburzenie jest „poważne” (np. niedobór antytrombiny, białka S lub białka C lub kombinacja zaburzeń).

W przypadku kobiet, które stosują już leczenie przeciwzakrzepowym produktem leczniczym należy dokładnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka stosowania HTZ.

Jeżeli ŻChZZ wystąpi po wdrożeniu terapii, produkt leczniczy powinien być odstawiony. Pacjentki powinny zostać poinformowane, aby niezwłocznie skontaktowały się ze swoim lekarzem w przypadku wystąpienia potencjalnych objawów choroby

zakrzepowo-zatorowej (np. bolesny obrzęk kończyny dolnej, nagły ból w klatce piersiowej, duszność).

Choroba niedokrwienna serca

Nie istnieją dowody wynikające z kontrolowanych randomizowanych badań na ochronę przed zawałem mięśnia sercowego u kobiet z chorobą wieńcową lub bez niej, które przyjmowały złożoną HTZ estrogenowo-progestagenową lub HTZ estrogenową.

Złożona terapia estrogenowo-progestagenowa

Względne ryzyko choroby wieńcowej podczas stosowania złożonej HTZ estrogenowo-progestagenowej jest nieznacznie podwyższone. Ze względu na fakt, że podstawowe ryzyko bezwzględne choroby wieńcowej jest silnie zależne od wieku, liczba przypadków choroby wieńcowej wywołanej stosowaniem terapii estrogenowo-progestagenowej u zdrowych kobiet w wieku przedmenopauzalnym jest bardzo niska, lecz wrażliwa z wiekiem.

Estrogenowa HTZ

Dane z randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych nie wskazują na istnienie podwyższonego ryzyka choroby wieńcowej u kobiet po histerektomii przyjmujących estrogenową HTZ.

Udar niedokrwienny

Złożona HTZ estrogenowo-progestagenowa oraz HTZ estrogenowa zwiększa ryzyko udaru niedokrwiennego nawet półtorakrotnie. Ryzyko względne nie ulega zmianie z wiekiem lub czasem, jaki upłynął od menopauzy, jednak ze względu na fakt, że podstawowe ryzyko udaru jest silnie związane z wiekiem, całkowite ryzyko udaru u kobiet stosujących HTZ zwiększa się wraz z wiekiem (patrz punkt 4.8).

Inne warunki

- Estrogeny mogą powodować retencję płynów, tak więc pacjentki z niewydolnością serca lub nerek powinny pozostawać pod ścisłą kontrolą.
- Estriol jest słabym inhibitorem gonadotropowym bez znaczącego działania na układ endokryny.
- HTZ nie poprawia funkcji poznawczych. Istnieją pewne dowody na zwiększenie ryzyka możliwej demencji u kobiet, które rozpoczynają stosowanie w sposób ciągły złożonej lub estrogenowej HTZ po 65 roku życia.
- Produkt leczniczy OEKOLP nie jest przeznaczony do stosowania jako środek antykoncepcyjny.

W przypadku stosowania prezerwatyw z lateksu w trakcie leczenia za pomocą kremu OEKOLP, może wystąpić zmniejszenie ich wytrzymałości a co za tym idzie zmniejszenie skuteczności ochrony.

Krem OEKOLP zawiera glikol propylenowy, który może powodować podrażnienie skóry.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W praktyce klinicznej, nie stwierdzono interakcji między produktem leczniczym OEKOLP, a innymi stosowanymi produktami leczniczymi. Chociaż dane są

ograniczone, interakcje pomiędzy produktem leczniczym OEKOLP, a innymi produktami leczniczymi mogą wystąpić. Interakcje opisane, jako związane ze złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi mogą również odnosić się do produktu leczniczego OEKOLP.

Przemiany metaboliczne estrogenów mogą ulec nasileniu podczas równoczesnego stosowania substancji znanych jako induktory enzymów odpowiadających za metabolizm produktu leczniczego, zwłaszcza induktory enzymów cytochromu P-450, takich jak przeciwpadaczkowe produkty lecznicze (np. fenobarbital, fenytoina, karbamazepina) i produkty lecznicze stosowane w leczeniu zakażeń (np. ryfampicyna, ryfabutyna, newirapina, efawirenz).

Rytonawir i nelfinawir, znane są również jako silne inhibitory wykazujące silne właściwości indukujące przy równoczesnym stosowaniu ze steroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

Produkty zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) mogą pobudzać metabolizm estrogenów.

Klinicznie, zwiększenie metabolizmu estrogenów może powodować osłabienie działania oraz zmiany w profilu krwawienia macicznego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Produkt leczniczy OEKOLP przeznaczony jest do stosowania wyłącznie w leczeniu kobiet po menopauzie (występującej naturalnie i jako następstwo zabiegu chirurgicznego).

Ciąża

Produkt leczniczy OEKOLP jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w czasie stosowania produktu leczniczego OEKOLP, leczenie należy natychmiast przerwać. Wyniki badań epidemiologicznych związanych z nieumyślną ekspozycją płodu na działanie estrogenów nie wykazują działania teratogennego ani toksycznego.

Karmienie piersią

Produkt leczniczy OEKOLP jest niewskazany u kobiet w czasie laktacji. Estriol jest wydzielany z pokarmem kobiecym i może zmniejszać jego ilość.

4.7 Wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy

4.8 Działania niepożądane

Zgłaszano następujące działania niepożądane pochodzące z przeglądu literatury oraz ze zgłoszeń po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu:

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zatrzymanie płynów w organizmie

Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Dyskomfort oraz ból piersi Pomenopauzalne plamienie z dróg rodnych Wydzielina z szyjki macicy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Podrażnienie w miejscu podania oraz świąd Objawy grypopodobne

Objawy te zazwyczaj przemijają, ale mogą również wskazywać na za dużą dawkę.

Inne działania niepożądane zgłaszano przy zastosowaniu terapii estrogenowo-progestagenowej:

- Estrogenozależne nowotwory łagodne i złośliwe, np. rak endometrium. Więcej informacji - patrz punkty 4.3 i 4.4.
- Zapalenie pęcherzyka żółciowego.
- Podskórne i skórne zaburzenia: ostuda, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, plamica naczyniowa.
- Prawdopodobna demencja w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 4.4).

Ryzyko raka piersi

- Ryzyko raka piersi u kobiet stosujących złożoną terapię estrogenowo-progestagenową dłużej niż 5 lat jest podwyższone nawet dwukrotnie.
- Podwyższone ryzyko u kobiet stosujących terapię estrogenową jest znamienne niższe od obserwowanego u kobiet stosujących złożoną terapię estrogenowo-progestagenową.
- Poziom ryzyka jest zależny od czasu trwania terapii (patrz punkt 4.4).
- Przedstawiono wyniki największego randomizowanego badania klinicznego z kontrolą placebo (badanie WHI) i największego badania epidemiologicznego (MWS).

Badanie Million Women Study – szacunkowe dodatkowe ryzyko raka piersi po 5 latach terapii

Zakres wieku (lata)	Liczba przypadków na 1000 kobiet, które nigdy nie przyjmowały HTZ w okresie 5 lat*	Współczynnik ryzyka#	Liczba przypadków na 1000 kobiet przyjmujących HTZ w okresie 5 lat (95 % CI)
Estrogenowa HTZ			
50 - 65	9 - 12	1,2	1,2 (0 - 3)
Złożona HTZ estrogenowo-progestagenowa			
50 - 65	9 - 12	1,7	6 (5 - 7)

#Ogólny współczynnik ryzyka. Współczynnik ryzyka nie jest stały, lecz ulega zwiększeniu wraz z czasem trwania terapii.

*Zaczerpnięto z podstawowych wskaźników częstości występowania w krajach rozwiniętych.

Amerykańskie badania WHI - ryzyko raka piersi po 5 latach terapii

Zakres wieku (lata)	Zapadalność na 1000 kobiet w grupie	Współczynnik ryzyka i 95 % CI	Liczba przypadków na
---------------------	-------------------------------------	-------------------------------	----------------------

	placebo w okresie 5 lat		1000 osób przyjmujących HTZ w okresie 5 lat (95 % CI)
HTZ estrogenowa (CEE)			
50 - 79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0)*
Złożona HTZ estrogenowo-progestagenowa (CEE + MPA)‡			
50 - 79	17	1,2 (1,0 - 1,5)	+4 (0 - 9)

‡Gdy analiza była ograniczona do kobiet, które przed badaniem nie przyjmowały HTZ, nie obserwowano podwyższonego ryzyka podczas pierwszych 5 lat terapii: po 5 latach ryzyko było wyższe niż u kobiet nieleczonych.

*Badanie WHI u kobiet po histerektomii, które nie wykazało wzrostu ryzyka raka piersi.

Nowotwór jajnika

Stosowanie HTZ obejmującej jedynie estrogeny lub skojarzenie estrogenów z progestagenami wiąże się z nieznacznie zwiększonym ryzykiem rozpoznania nowotworu jajnika (patrz punkt 4.4). Metaanaliza 52 badań epidemiologicznych wykazała zwiększone ryzyko nowotworu jajnika u kobiet aktualnie stosujących HTZ w porównaniu do kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ (RW 1,43 %, 95 % PU 1,31 - 1,56). U kobiet w wieku od 50 do 54 lat stosowanie HTZ przez 5 lat może spowodować 1 dodatkowe rozpoznanie na 2000 stosujących. Wśród kobiet w wieku od 50 do 54 lat, które nie stosują HTZ, nowotwór jajnika zostanie rozpoznany w okresie 5 lat u 2 na 2000 kobiet.

Ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej

HTZ powoduje 1,3 - 3-krotne podwyższenie względnego ryzyka wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, tzn. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Wystąpienie takiego zdarzenia jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku stosowania hormonalnej terapii zastępczej (patrz punkt 4.4). Przedstawiono wyniki badania WHI:

Badania WHI – Ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej w okresie 5 lat terapii

Zakres wieku (lata)	Częstość występowania na 1000 kobiet w grupie placebo w okresie 5 lat	Współczynnik ryzyka i 95 % CI	Liczba przypadków na 1000 osób przyjmujących HTZ w okresie 5 lat
Wyłącznie estrogeny doustne*			
50 - 79	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (-3 - 10)
Doustny produkt estrogenowo-progestagenowy			
50 - 79	4	2,3 (1,2 - 4,3)	5 (1 - 13)

*Badanie u kobiet po histerektomii.

Ryzyko choroby wieńcowej

Ryzyko choroby wieńcowej jest nieznacznie podwyższone u kobiet przyjmujących HTZ estrogenowo-progestagenową w wieku powyżej 60 lat (patrz punkt 4.4).

Ryzyko udaru niedokrwiennego

Stosowanie terapii estrogenowej i terapii estrogenowo-progestagenowej jest związane z prawie półtorakrotnie wyższym ryzykiem względnym udaru niedokrwiennego. Ryzyko udaru krwotocznego nie ulega zwiększeniu podczas stosowania HTZ.

Ryzyko względne nie jest zależne od wieku ani czasu trwania terapii, lecz ze względu na fakt, że ryzyko wyjściowe jest silnie zależne od wieku, ogólne ryzyko udaru u kobiet przyjmujących HTZ zwiększa się z wiekiem, patrz punkt 4.4.

Połączone badania WHI - Ryzyko udaru niedokrwiennego* w okresie 5 lat terapii

Zakres wieku (lata)	Zapadalność na 1000 kobiet w grupie placebo w okresie 5 lat	Współczynnik ryzyka i 95 % CI	Liczba przypadków na 1000 osób przyjmujących HTZ w okresie 5 lat
50 - 59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1 - 5)

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Ostra toksyczność estriolu u zwierząt jest bardzo mała. Dlatego też, przedawkowanie produktu leczniczego OEKOLP przy podawaniu dopochwowym jest mało prawdopodobne. W przypadku spożycia dużej ilości estriolu mogą wystąpić nudności, wymioty i krwawienia. Brak jest specyficznego antidotum. W razie potrzeby, należy zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Estrogeny naturalne i półsyntetyczne, produkty proste.

Kod ATC: G03CA04

Mechanizm działania

Estriol jest głównym metabolitem estradiolu i estronu i jest produkowany głównie w wątrobie. W przeciwieństwie do innych estrogenów, estriol wiąże się słabo ze

specyficznymi receptorami wrażliwych na estrogen organów docelowych. Po przedostaniu się do jądra komórkowego, indukuje on syntezę określonych białek.

Estriol umożliwia fizjologiczny powrót nabłonka sromu do normy, jak również proliferację warstw błony śluzowej pochwy, szyjki, cewki moczowej i pęcherza poprzez zwiększenie waskularyzacji i przepływu krwi. Atrofia i zaburzenia czynnościowe tych narządów (np. po usunięciu jajników lub podczas okresu pomenopauzalnego) spowodowane niedoborami estrogenu, są w większości odwracane poprzez doustne lub dopochwowe podawanie estriolu. Wpływ na błonę śluzową pochwy powoduje wtórne zwiększenie magazynowania glikogenu i kolonizację bakterii Döderleina, jak również normalizację wartości pH. Zwiększa się wydzielanie śluzu.

Z drugiej strony, podawany dopochwowo estriol w dawkach terapeutycznych nie wykazuje żadnego znaczącego wpływu na endometrium. Nawet w większych dawkach nie powoduje on, lub powoduje jedynie słabe działanie proliferacyjne, czego konsekwencją jest bardzo małe prawdopodobieństwo wystąpienia działania niepożądanego w postaci krwawienia.

Estriol nie wywiera wpływu na inne hormony lub metabolizm wątrobowy. Tak więc normalna dawka lecznicza nie zmienia syntezy białek, metabolizmu lipidów czy krzepnięcia krwi. Estriol nie jest odpowiedni do leczenia osteoporozy czy arteriosklerozy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu dopochwowym około 20 % dawki estriolu jest wchłaniane w formie niezmięnionej do krwioobiegu i może powodować działania ogólne. Dawka 0,5 mg estriolu zapewnia stężenia we krwi w granicach od 50 do 150 pg/ml (maksymalne stężenie po podaniu dawki pojedynczej po około 2 godzinach, spadek po około 10 - 12 godzinach). Są one porównywalne ze stężeniami obserwowanymi po podaniu doustnym dawek dziesięciokrotnie większych. W przypadku powtarzającego się podawania, osiągnięte jest mniej lub bardziej stałe stężenie we krwi, będące wciąż w granicach wartości cyklu fizjologicznego.

Metabolizm

8 % wchłoniętego estriolu jest dostępne w formie niezwiązanej, a około 91 % jest związane z albuminami. Metabolizm wątrobowy prowadzi głównie do tworzenia nieaktywnych glukuronidów i siarczanów, które są szybko wydalane poprzez nerki. Pozostałe formy związane docierają do jelit z żółcią bez istotnej reabsorpcji wolnego estriolu do krwi.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach nie wykazano działań toksycznych po podaniu miejscowym i doustnym.

Po implantacji podskórnej dużych dawek estriolu, zwiększa się częstość występowania nowotworów nerek u chomików i nowotworów gruczołów sutkowych u myszy.

Nie obserwowano działania mutagennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Chlorek dekwaliniowy, olejek zapachowy (Sport PH-Y), dokuzynian sodowy, glikol propylenowy, dimetikon 350, monostearynian glicerydu samoemulgujący, triglicerydy nasyconych kwasów tłuszczowych średniej długości łańcuchowej, Softisan 601 składający się z 80 – 90 % estrów mono-, di-, triglicerydu z nasyconymi kwasami tłuszczowymi (C₈-C₁₈) i 10 – 20 % eteru cetostearylowego makrogolu, woda oczyszczona.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25 °C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tuba aluminiowa

Opakowanie zawiera 25 g kremu dopochwowego i aplikator.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak specjalnych wymagań

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

DR. KADE

Pharmazeutische Fabrik GmbH

Rigistraße 2

12277 Berlin, Niemcy

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

4470

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE/DATA PRZEDŁUŻENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.10.1999

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29.10.2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2018-02-14