

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

OEKOLP, 1 mg/g, krem dopochwowy

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 g kremu zawiera 1 mg estriolu (*Estriolum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: glikol propylenowy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krem dopochwowy

Jednorodny, biały krem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie objawów niedoboru estrogenów w obrębie pochwy:
 - Leczenie objawów podmiotowych zmian zanikowych pochwy spowodowanych niedoborem estrogenów u kobiet po menopauzie.
- 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

OEKOLP jest produktem leczniczym zawierającym wyłącznie estrogeny, który może być stosowany u kobiet posiadających macicę oraz po usunięciu macicy.

Dawkowanie

Należy stosować 0,5 g kremu (½ 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.

- *W przypadku zmian zanikowych dolnego odcinka dróg moczowo-płciowych:*
Zwykle stosuje się 0,5 g kremu na dobę (½ objętości aplikatora) przez pierwsze tygodnie (maksymalnie 4 tygodnie), następnie dawkę zmniejsza się zależnie od ustępowania objawów, aż do uzyskania dawki podtrzymującej (np. 0,5 g kremu (½ objętości aplikatora) dwa razy w tygodniu).
- *Leczenie przed- i pooperacyjne u kobiet w okresie pomenopauzalnym poddawanych zabiegom pochwowym:*
0,5 g kremu na dobę (½ objętości aplikatora) przez 2 tygodnie przed zabiegiem. 0,5 g kremu na dobę (½ objętości aplikatora) dwa razy w tygodniu przez 2 tygodnie po zabiegu.

- *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.

Sposób podawania

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.

Podczas rozpoczynania i kontynuowania leczenia objawów pomenopauzalnych należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez jak najkrótszy czas (patrz również punkt 4.4).

W przypadku produktu leczniczego OEKOLP ekspozycja ogólnoustrojowa na estrogeny pozostaje w zakresie zbliżonym do prawidłowego zakresu pomenopauzalnego, w przypadku stosowania produktu dwa razy w tygodniu, dlatego nie zaleca się włączania progestagenu (patrz jednak 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

- 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.
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Porfiria.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W leczeniu objawów menopauzy HTZ powinna być stosowana wyłącznie wówczas, gdy wpływają one ujemnie na jakość życia. We wszystkich przypadkach należy co najmniej raz w roku dokonywać starannej oceny ryzyka względem korzyści wynikających z leczenia i kontynuować HTZ jedynie tak długo, jak długo korzyści przewyższają ryzyko.

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 się wykonywać 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:

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

Hiperplazja endometrium i rak endometrium

U kobiet z zachowaną macicą ryzyko wystąpienia hiperplazji i raka endometrium zwiększa się w przypadku **ogólnoustrojowego** stosowania estrogenów w monoterapii przez dłuższy czas.

Podczas stosowania produktu leczniczego OEKOLP ogólnoustrojowa ekspozycja na estrogen pozostaje w zakresie zbliżonym do prawidłowego zakresu pomenopauzalnego w przypadku stosowania produktu dwa razy w tygodniu, dlatego dodatkowe stosowanie progestagenu nie jest zalecane.

Bezpieczeństwo endometrium w przypadku długotrwałego (dłuższego niż jeden rok) lub ponownego stosowania miejscowego estrogenu dopochwowo jest nieokreślone. Dlatego też, w przypadku ponownego zastosowania produktu, leczenie powinno być kontrolowane przynajmniej raz w roku.

Stymulacja estrogenami stosowanymi w monoterapii może prowadzić do zmian przednowotworowych lub nowotworowych w przetrwałych ogniskach endometriozy. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania tego produktu leczniczego u kobiet po histerektomii wykonanej z powodu endometriozy, w szczególności jeśli wiadomo, że przetrwały u nich ogniska endometriozy.

Jeżeli w dowolnym momencie leczenia wystąpi krwawienie lub plamienie, należy zdiagnozować jego przyczynę, co może obejmować wykonanie biopsji endometrium w celu wykluczenia nowotworu złośliwego endometrium.

Aby zapobiec stymulacji endometrium, dobową dawkę nie powinna przekraczać 0,5 mg estriolu; dawka ta nie powinna być stosowana dłużej niż przez kilka tygodni (**maksymalnie 4 tygodnie**). 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 odnosi się głównie do mniej inwazyjnych i bardziej zróżnicowanych nowotworów.

*Opisane poniżej zagrożenia są związane z **ogólnoustrojowym stosowaniem HTZ** i w mniejszym stopniu dotyczą produktu leczniczego OEKOLP, krem dopochwowy, w którego wypadku ogólnoustrojowa ekspozycja na estrogen pozostaje w zakresie zbliżonym do prawidłowego zakresu pomenopauzalnego, gdy produkt ten jest stosowany dwa razy w tygodniu. Zagrożenia te należy jednak uwzględnić w przypadku długotrwałego lub wielokrotnego stosowania tego produktu leczniczego.*

Rak piersi

Dane epidemiologiczne z szeroko zakrojonej metaanalizy nie wskazują na ryzyko raka piersi u kobiet bez tej choroby w wywiadzie, przyjmujących małe dawki estrogenów stosowanych dopochwowo. Nie wiadomo, czy małe dawki estrogenów stosowanych dopochwowo zwiększają prawdopodobieństwo wznowy raka piersi.

Rak jajnika

Rak jajnika występuje znacznie rzadziej niż rak piersi.

Dane epidemiologiczne z dużej metaanalizy wskazują na nieznacznie zwiększone ryzyko wystąpienia raka jajnika u kobiet stosujących HTZ w postaci samych estrogenów **ogólnoustrojowo**, które uwidacznia się w ciągu 5 lat jej stosowania i zmniejsza się z czasem po jej zaprzestaniu.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)

Ogólnoustrojowa HTZ związana jest z 1,3 do 3-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, 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).

U pacjentek ze stwierdzoną trombofilią występuje podwyższone ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, 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, tocząc rumieniowaty układowy (SLE) i raka. Nie ma jednoznacznego stanowiska odnośnie możliwej roli żylaków w ŻChZZ.

Podobnie jak w przypadku wszystkich osób po zabiegach operacyjnych, należy podjąć środki, które zapobiegają wystąpieniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej 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 żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, 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 **przewlekłe** 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

HTZ estrogenowa

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

Udar niedokrwienny

HTZ w postaci samych estrogenów **ogólnoustrojowa** związana jest z 1,5-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego. Ryzyko względne nie ulega zmianie z wiekiem lub czasem od wystąpienia 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 stany

- Estrogeny mogą powodować retencję płynów, tak więc pacjentki z niewydolnością serca lub nerek powinny pozostawać pod uważną kontrolą.
- Pacjentki z występującą wcześniej hipertriglicerydemią należy uważnie monitorować w trakcie stosowania estrogenowej terapii zastępczej lub hormonalnej terapii zastępczej, ponieważ zgłaszano rzadkie przypadki znacznego zwiększenia stężenia triglicerydów w osoczu, prowadzące do zapalenia trzustki, podczas stosowania leczenia estrogenowego u kobiet z tym zaburzeniem.
- Egzogenne estrogeny mogą wywoływać lub nasilać objawy dziedzicznego i nabytego obrzęku naczynioruchowego.
- Estrogeny zwiększają stężenie globuliny wiążącej tyroksynę (ang. thyroid binding globulin, TBG), co prowadzi do zwiększenia całkowitego stężenia wolnego (niezwiązanego) hormonu tarczycy mierzonego stężeniem jodu związanego z białkami (ang. protein-bound iodine, PBI), stężenia T4 (ocenianego metodą chromatografii kolumnowej lub radioimmunologiczną) lub stężenia T3 (ocenianego metodą radioimmunologiczną). Zmniejsza się wychwyty T3 na żywicy, odzwierciedlając zwiększone stężenie TBG. Stężenia niezwiązanej T3 i T4 pozostają bez zmian. Może dochodzić do zwiększenia stężenia w osoczu innych białek wiążących, tj. globuliny wiążącej kortykosteroidy (ang. corticoid binding globulin, CBG), globuliny wiążącej hormony płciowe (ang. sex-hormone-binding globulin, SHBG), co prowadzi do zwiększenia, odpowiednio, stężenia wolnych kortykosteroidów i hormonów płciowych. Stężenia niezwiązanych lub czynnych biologicznie hormonów pozostają bez zmian. Stężenia innych białek w osoczu mogą być zwiększone (angiotensynogen/substrat reniny, alfa-1-antytrypsyna, ceruloplazmina).
- 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.

Zwiększenie aktywności ALAT

Podczas badań klinicznych z udziałem pacjentek leczonych z powodu zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) z zastosowaniem terapii skojarzonej ombitaswir/parytaprewir/rytonawir oraz dazabuwir podawanych z rybawiryną lub bez rybawiryny, zwiększenie aktywności aminotransferazy

alaninowej (AlAT) ponad 5-krotnie przekraczających górną granicę normy (GGN) występowało istotnie częściej u pacjentek przyjmujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Ponadto, również u pacjentek leczonych glekaprewirem/pibrentaswirem lub sofosbuwirem/welpataswirem/woksylaprewirem, zwiększenie aktywności AlAT obserwowano u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. U kobiet przyjmujących inne estrogeny niż etynyloestradiol, takie jak estradiol, estriol i skoniugowane estrogeny oraz ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dazabuwir podawane z rybawiryną lub bez rybawiryny, częstość występowania zwiększenia aktywności AlAT była podobna jak u kobiet, które nie otrzymywały żadnych estrogenów; jednak ze względu na ograniczoną liczbę kobiet przyjmujących te inne estrogeny należy zachować ostrożność przy ich jednoczesnym podawaniu z następującymi schematami leczenia skojarzonego: ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dazabuwir z rybawiryną lub bez rybawiryny, glekaprewir/pibrentaswir lub sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir. Patrz punkt 4.5.

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 związku z dopochwową drogą podania oraz minimalnym wchłanianiem ogólnoustrojowym jest mało prawdopodobne, aby wystąpiły jakiekolwiek istotne klinicznie interakcje produktu leczniczego OEKOLP z innymi produktami leczniczymi. Należy jednak wziąć pod uwagę interakcje z innymi stosowanymi miejscowo dopochwowo produktami leczniczymi.

Następujące 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.

Interakcje farmakodynamiczne

Podczas badań klinicznych z zastosowaniem schematu leczenia skojarzonego zakażenia HCV za pomocą ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru oraz dazabuwiru z rybawiryną lub bez rybawiryny, zwiększenie aktywności AlAT ponad 5-krotnie przekraczających górną granicę normy (GGN) występowało istotnie częściej u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Ponadto, również u pacjentek leczonych glekaprewirem/pibrentaswirem lub sofosbuwirem/welpataswirem/woksylaprewirem, zwiększenie aktywności AlAT obserwowano u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne.

U kobiet przyjmujących produkty lecznicze zawierające estrogeny inne niż etynyloestradiol, takie jak estradiol, estriol i skoniugowane estrogeny, a także ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dazabuwir

z rybawiryną lub bez rybawiryny, odsetek zwiększenia aktywności ALAT był podobny jak u kobiet nieprzyjmujących żadnych estrogenów. Jednakże ze względu na ograniczoną liczbę kobiet przyjmujących te inne estrogeny należy zachować ostrożność podczas ich jednoczesnego podawania z następującymi schematami leczenia skojarzonego: za pomocą ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru i dazabuwiru z rybawiryną lub bez rybawiryny, za pomocą glekaprewiru/pibrentaswiru lub sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru (patrz punkt 4.4).

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 przenika do mleka ludzkiego i może zmniejszać jego ilość.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak informacji wskazujących na wpływ produktu leczniczego OEKOLP na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

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.

Efekt klasy związany z ogólnoustrojową HTZ

Opisane poniżej ryzyka są związane z ogólnoustrojową HTZ i w mniejszym stopniu dotyczą produktu OEKOLP, w przypadku którego ogólnoustrojowa ekspozycja na estrogeny pozostaje w zakresie zbliżonym do prawidłowego zakresu pomenopauzalnego, gdy produkt ten jest stosowany dwa razy w tygodniu.

Rak jajnika

Stosowanie **ogólnoustrojowej** HTZ wiąże się z nieznacznie zwiększonym ryzykiem rozpoznania raka jajnika (patrz punkt 4.4).

Metaanaliza 52 badań epidemiologicznych wykazała zwiększone ryzyko nowotworu jajnika u kobiet aktualnie stosujących ogólnoustrojową HTZ w porównaniu do kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ (RW 1,43 %, 95 % CI 1,31 -1,56). U kobiet w wieku od 50 do 54 lat stosujących HTZ przez 5 lat

oznacza to 1 dodatkowy przypadek na 2000 kobiet stosujących HTZ. Wśród kobiet w wieku od 50 do 54 lat, które nie stosują HTZ, rak jajnika zostanie rozpoznany u około 2 na 2000 kobiet w ciągu 5 lat.

Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Stosowanie **ogólnoustrojowej** HTZ powoduje 1,3 - 3-krotne podwyższenie względnego ryzyka wystąpienia żyłnej 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 badań WHI:

Badania WHI – Ryzyko żyłnej 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 kobiet przyjmujących HTZ w okresie 5 lat
Wyłącznie estrogeny doustne*			
50 - 59	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (-3 - 10)

* Badanie u kobiet po histerektomii.

Ryzyko udaru niedokrwiennego

Stosowanie **ogólnoustrojowej** HTZ 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 kobiet przyjmujących HTZ w okresie 5 lat
50 - 59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1 - 5)

* Nie dokonano rozróżnienia pomiędzy udarem niedokrwiennym i krwotocznym.

Zgłaszano także inne działania niepożądane związane ze stosowaniem **ogólnoustrojowego** leczenia estrogenowo-progestagenowego:

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

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, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.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 estrogenów 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 niezmienionej do krwioobiegu i może powodować działania ogólne.

Dystrybucja

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 przez 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 makroglu
woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

DR. KADE Pharmazeutische Fabrik GmbH
Rigistraße 2
12277 Berlin, Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

4470

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

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**