

אוקטובר 2023

רופא/ה רוקח/ת נכבד/ה,

חברת פאדאגיס מבקשת ליידע אתכם על עדכון העלונים לרופא ולצרכן של התכשיר:

### **אובסטין קרם / Ovestin Cream**

החומר הפעיל בתכשיר וחוזקו: Estriol 0.1% w/w

### **התוויה הרשומה לתכשיר בישראל:**

For the treatment of vulvo-vaginal complaints related to estrogen deficiency.

### **מהות העדכון:**

בהודעה זו מצוינים ומסומנים ברקע צהוב עדכוני בטיחות ושינויים מהותיים בלבד. העלונים כוללים גם עדכונים נוספים אשר אינם נחשבים כמהותיים.

העלונים המעודכנים לצרכן ולרופא נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות:

<https://israeldrugs.health.gov.il>

בברכה,

פאדאגיס ישראל סוכנויות בע"מ

\*\*\*\*\*

#### 4.4

\*\*\*\*\*

- Evidence regarding the risks associated with HRT in the treatment of premature menopause is limited. Due to the low level of absolute risk in younger women, however, the balance of benefits and risks for these women may be more favorable than in older women.

\*\*\*\*

#### Endometrial hyperplasia

- In women with an intact uterus the risk of endometrial hyperplasia and carcinoma is increased when systemic oestrogens are administered alone for prolonged periods.
- For Ovestin vaginal cream, the systemic exposure of estriol remains closely to the normal postmenopausal range when used in a twice weekly administration, it is not recommended to add a progestagen

\*\*\*\*

- ~~Vaginal bleeding during medication should always be investigated. The patient should be informed to contact a doctor if vaginal bleeding occurs.~~
- ~~If breakthrough bleeding or spotting appears at any time on therapy, the reason should be investigated which may include endometrial biopsy to exclude endometrial malignancy.~~
- ~~Unopposed estrogen stimulation may lead to premalignant transformation in the residual foci of endometriosis. Therefore, caution is advised when using this product in women who have undergone hysterectomy because of endometriosis, especially if they are known to have residual endometriosis.~~

\*\*\*\*

*The following risks have been associated with systemic HRT and apply to a lesser extent for Ovestin vaginal cream of which the systemic exposure to estriol remains within the normal postmenopausal range when used in a twice weekly administration. However, they should be considered in case of long term or repeated use of this product*

#### Breast Cancer

- ~~HRT may increase mammographic density. This may complicate the radiological detection of breast cancer. Clinical studies reported that the likelihood of developing increased mammographic density was lower in subjects treated with estriol than in subjects treated with other estrogens.~~
- Epidemiological evidence from a large meta-analysis suggests no increase in risk of breast cancer in women with no history of breast cancer taking low dose vaginally applied oestrogens. It is unknown if low dose vaginal oestrogens stimulate recurrence of breast cancer.

- A randomised placebo-controlled trial, the Women's Health Initiative study (WHI), and epidemiological studies, including the Million Women Study (MWS), have reported an increased risk of breast cancer in women taking estrogens, estrogen-progestagen combinations or tibolone for HRT for several years (see section 4.8). For all HRT, an excess risk becomes apparent within a few years of use and increases with duration of intake but returns to baseline within a few (at most five) years after stopping treatment.
- In the MWS, the relative risk of breast cancer with conjugated equine estrogens (CEE) or estradiol (E2) was greater when a progestagen was added, either sequentially or continuously, and regardless of type of progestagen. There was no evidence of a difference in risk between the different routes of administration.
- In the WHI study, the continuous combined conjugated equine estrogen and medroxyprogesterone acetate (CEE + MPA) product used was associated with breast cancers that were slightly larger in size and more frequently had local lymph node metastases compared to placebo. HRT, especially estrogen-progestagen combined treatment, increases the density of mammographic images which may adversely affect the radiological detection of breast cancer.
- Clinical studies reported that the likelihood of developing increased mammographic density was lower in subjects treated with estriol than in subjects treated with other estrogens.

*It is unknown whether Ovestin carries the same risk. In a several population-based case-control studies, estriol was found not to be associated with an increased risk of breast cancer, in contrast to other estrogens. However, the clinical implications of these findings are as yet unknown. Therefore, it is important that the risk of being diagnosed with breast cancer is discussed with the patient and weighed against the known benefits of HRT.*

### **Ovarian cancer**

Ovarian cancer is much rarer than breast cancer.

Epidemiological evidence from a large meta-analysis suggests a slightly increased risk in women taking oestrogen-only **systemic** HRT, which becomes apparent within 5 years of use and diminishes over time after stopping.

### **Venous thromboembolism**

- Systemic HRT is associated with a higher relative risk of developing venous thromboembolism (VTE), i.e. deep vein thrombosis or pulmonary embolism.. The occurrence of such an event is more likely in the first year of HRT than later
- Patients with known thrombophilic states have an increased risk of VTE and HRT may add to this risk. HRT is therefore contraindicated in these patients (see section 4.3).
- Generally recognised risk factors for VTE include a personal history or family history, severe obesity (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), and systemic lupus erythematosus (SLE). There is no consensus about the possible role of varicose veins in VTE.
- As in all postoperative patients, prophylactic measures need to be considered to prevent VTE following surgery. If prolonged immobilisation is to follow elective surgery, temporarily stopping HRT 4 to 6 weeks earlier is recommended. Treatment should not be restarted until the woman is completely mobilised.
- In women with no personal history of VTE but with a first degree relative with a history of thrombosis at young age, screening may be offered after careful counseling regarding its limitations (only a proportion of thrombophilic defects are identified by screening). If a thrombophilic defect is identified which segregates with thrombosis in family members or if the defect is 'severe' (e.g., antithrombin, protein S, or protein C deficiencies or a combination of defects) HRT is contraindicated.
- Women already on chronic anticoagulant treatment require careful consideration of the benefit-risk of use of HRT.

#### Coronary artery disease (CAD)

##### Oestrogen-only

Randomized controlled data found no increased risk of CAD in hysterectomized women using systemic oestrogen-only therapy.

##### Ischemic stroke

Systemic oestrogen-only therapy are associated with an up to 1.5-fold increase in risk of ischemic stroke. The relative risk does not change with age or time since menopause. However, as the baseline risk of stroke is strongly age-dependent, the overall risk of stroke in women who use HRT will increase with age (see section 4.8).

\*\*\*\*

#### Other conditions

\*\*\*\*

- Oestrogens increase thyroid binding globulin (TBG), leading to increased circulating total thyroid hormone, as measured by protein-bound iodine (PBI), T4 levels (by column or by radio-immunoassay) or T3 levels (by radio-immunoassay). T3 resin uptake is decreased, reflecting the elevated TBG. Free T4 and free T3 concentrations are unaltered. Other binding proteins may be elevated in serum, i.e. corticoid binding globulin (CBG), sex-hormone-binding globulin (SHBG) leading to increased circulating corticosteroids and sex steroids, respectively. Free or biological active hormone concentrations are unchanged. Other plasma proteins may be increased (angiotensinogen/renin substrate, alpha-I-antitrypsin, ceruloplasmin).
- HRT use does not improve cognitive function. There is some evidence of increased risk of probable dementia in women who start using continuous combined or estrogen-only HRT after the age of 65.

#### 4.5 Interactions with other medicinal products and other forms of interaction

Due to the vaginal administration and minimal systemic absorption, it is unlikely that any clinically relevant drug interactions will occur with Ovestin. However interactions with other locally applied vaginal treatments should be considered.

\*\*\*\*

#### 4.8 Undesirable effects

\*\*\*\*

##### Class effects associated with systemic HRT

*The following risks have been associated with systemic HRT and apply to a lesser extent for Ovestin vaginal cream of which the systemic exposure to estriol remains closely to the normal postmenopausal range when used in a twice weekly administration.*

\*\*\*\*

##### Ovarian cancer

Use of **systemic** HRT has been associated with a slightly increased risk of having ovarian cancer diagnosed (see Section 4.4).

A meta-analysis from 52 epidemiological studies reported an increased risk of ovarian cancer in women currently using systemic HRT compared to women who have never used HRT (RR 1.43, 95% CI 1.31-1.56). For women aged 50 to 54 years taking 5 years of HRT, this results in about 1 extra case per 2000 users. In women aged 50 to 54 who are not taking HRT, about 2 women in 2000 will be diagnosed with ovarian cancer over a 5-year period.

## עלון לצרכן

אין להשתמש בתרופה אם:

\*\*\*\*\*

- יש לך עיבוי יתר של רירית הרחם, שלא מטופל.

• היה לך או יש לך בהווה **קריש דם בווריד** (טרומבוזיס) לדוגמא **ברגליים** (פקקת בווריד עמוק) או **בראות** (תסחיף ריאתי).

- היה לך לאחרונה מחלה שנגרמה מקרישי דם בעורקים כגון **התקף לב**, **שבץ** או **תעוקת לב** (אנגינה פקטוריס).
- יש לך או היה לך אי פעם **מחלת כבד** ובדיקות תפקודי הכבד יצאו לא תקינות.
- יש לך בעיית דם נדירה הנקראת "פורפיריה" **שעוברת בתורשה**.

\*\*\*\*\*

**אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה**  
**לפני הטיפול באובסטיין קרם, ספרי לרופא שלך אם הינך סובלת או שהיו לך בעבר מאחר שהבעיות הבאות יכולות לחזור או להחמיר במהלך הטיפול באובסטיין קרם. במידה וכן, יש להיבדק באופן תכוף יותר אצל הרופא:**

- **שרירים ברחם**
- **צמיחה של רירית הרחם מחוץ לרחם** (אנדומטריוזיס) או **היסטוריה של גידול יתר של רירית הרחם** – (היפרפלזיה [שגשוג] של רירית הרחם).
- **סיכון גבוה לפתח קרישי דם** – (ראי סעיף "קרישי דם בווריד (טרומבוזיס) )
- **סיכון גבוה לחלות גורמי סיכון בגידול הרגיש לאסטרוגן** (כגון כאשר יש אמא, אחות או סבתא שחלו ~~תורשה מדרגה ראשונה~~ בסרטן השד)
- **לחץ דם גבוה**
- **בעיות בכבד, כגון גידול שפיר בכבד**
- **בעיה במערכת החיסון שמשפיעה על הרבה איברים בגוף** הנקראת "זאבת אדמנית מערכתית" (SLE)

\*\*\*\*\*

**יש להפסיק מיידית השימוש באובסטיין קרם ולראות רופא בהקדם האפשרי**  
**אם הבחנת בסימנים הבאים בזמן השימוש ב HRT:**

- כל אחד מהמצבים המוזכרים בסעיף " אין להשתמש בתרופה "
- הצהבה של העור או " הלבן " שבעיניים (צהבת).
- עליה גבוהה בלחץ הדם שלך ( הסימנים יכולים להיות כאב ראש, עייפות, סחרחורת )
- כאבי ראש דמויי מיגרנה, המופעים לראשונה.
- אם הינך בהריון
- אם הבחנת בסימנים של קרישי דם, כגון:
- התנפחות כואבת ואודם ברגליים
- כאב פתאומי בחזה
- בעיה בנשימה
- למידע נוסף, ראי " קרישי דם בווריד (טרומבוזיס).

**לתשומת ליבך:** אובסטיין קרם איננו תכשיר למניעת הריון. אם חלפו פחות מ- 12 חודשים מאז תקופת המחזור האחרונה שלך או הינך מתחת לגיל 50, תצטרכי עדיין להשתמש באמצעי מניעת הריון נוספים בכדי למנוע הריון. התייעצי עם הרופא שלך.

### **טיפול הורמונאלי חלופי (HRT) וסרטן**

**עיבוי יתר של רירית הרחם – (היפרפלזיה [שגשוג] של רירית הרחם) וסרטן רירית הרחם**

נטילת טבליות HRT מסוג אסטרוגן בלבד למשך זמן רב יכולה להגדיל את הסיכון לפתח סרטן של רירית הרחם.

לא ברור אם יש סיכון דומה בעת השימוש באובסטיין קרם אם הוא משמש לטיפול חוזר או למשך זמן ממושך (למעלה משנה). יחד עם זאת, אובסטיין קרם הראה ספיגה מאוד נמוכה בדם, ולכן תוספת של פרוגסטן איננה נחוצה.

אם יש לך דימום או הכתמה, בדרך כלל זו אינה סיבה דאגה, אך עליך לדבר עם הרופא שלך. זה עלול להיות סימן שרירית הרחם שלך התעבתה.

**הסיכונים הבאים חלים לגבי תרופות לטיפול הורמונאלי חלופי (HRT) אשר במחזור הדם. עם זאת, אובסטיין קרם הינו לטיפול מקומי בנרתיק והספיגה בדם נמוכה מאוד. פחות סביר שהתנאים המוזכרים מטה יחמירו או יחזרו במהלך הטיפול עם אובסטיין קרם, אך פני לרופא שלך אם הנך מודאגת.**

### סרטן שד

ראיות מצביעות על כך ששימוש באובסטין קרם אינו מגביר את הסיכון לסרטן השד אצל נשים שלא היה להן סרטן שד בעבר. לא ידוע אם ניתן להשתמש בבטחה באובסטין קרם בנשים שהיה להן סרטן שד בעבר. בדקי בצורה קבועה את שדיך. בקרי אצל הרופא במידה והבחנת בכל שינוי כגון :

- שקעים בעור
- שינויים בפטמה
- כל גוש שניתן לראות או להרגיש
- בנוסף, מומלץ לבצע סריקות ממוגרפיה.

### סרטן השחלה

סרטן השחלה (סרטן של השחלות) הוא נדיר, הרבה יותר נדיר מסרטן השד. השימוש ב-HRT מסוג אסטרוגן בלבד מלווה בעליה קלה בסיכון לחלות בסרטן השחלות. הסיכון של סרטן השחלות משתנה עם הגיל. למשל, בנשים בגילאים 50-54 שאינן נוטלות HRT, כ-2 נשים מתוך 1000 יאובחנו עם סרטן השחלות במשך תקופה של 5 שנים. לנשים שנטלו HRT במשך 5 שנים, יהיו כ-3 מקרים מתוך 1000 משתמשות (ז"א מקרה 1 נוסף ל-1000 משתמשות).

### השפעת HRT על הלב שלך או מחזור הדם

#### קרישי דם בווריד (טרומבוזיס)

הסיכון של קרישי דם בוורידים הינו כ-1.3 עד 3 פעמים גבוה יותר במשתמשות HRT מאשר בלא – משתמשות, במיוחד במהלך השנה הראשונה של השימוש. קרישי דם יכולים להיות חמורים, ובמידה והקריש נודד לריאות, זה עלול לגרום לכאב בחזה, חוסר נשימה, עלפון או אפילו מוות.

יש סבירות גבוהה יותר שתקבלי קריש בוורידים ככל שהינך מבוגרת יותר ואם המצבים הבאים נוגעים לך. דווחי לרופא שלך אם המצבים הבאים נוגעים לך:

- אינך יכולה ללכת למשך זמן רב בגלל ניתוח משמעותי, פציעה או מחלה (ראי גם סעיף 3, במידה ואת צריכה לעבור ניתוח).
- אם הינך בעלת משקל גבוה מאוד ( $BMI > 30 \text{ kg} / \text{m}^2$ ).
- יש לך בעיית קרישה שדורשת טיפול ארוך טווח עם תרופה המשמשת למניעת קרישי דם
- אם היו לאחד מקרובי המשפחה שלך קרישי דם ברגליים, ריאות, או באיבר אחר
- אם יש לך "זאבת אדמנית מערכתית" (SLE)
- אם יש לך סרטן.

לסימנים של קריש דם ראי "הפסקי את השימוש באובסטין קרם וראי רופא מיידית".

### השוואה

בהסתכלות על נשים בגילאי 50 שלהן שאינן נוטלות HRT, במוצע, במשך תקופה של 5 שנים, 4 עד 7 מקרים ב-1000 נשים, צפויות לקבל קריש דם בווריד. בנשים בגילאי 50 שלהן שנוטלות HRT מסוג אסטרוגן בלבד למשך 5 שנים, יהיו 5 עד 8 מקרים ב-1000 משתמשות (ז"א מקרה 1 יותר ב-1000 משתמשות).

### מחלת לב (התקף לב)

בנשים שנוטלות טיפול מסוג אסטרוגן בלבד אין עלייה בסיכון לפתח מחלת לב.

שבץ הסיכון לקבל שבץ הינו כ-1.5 פעמים גבוה יותר במשתמשות ב-HRT לעומת כאלה שלא משתמשות. מספר המקרים הנוספים של שבץ בגלל השימוש ב-HRT יעלה עם הגיל.

### השוואה

בהסתכלות על נשים בגילאי ה-50 שלהן שלא נוטלות HRT, במוצע, 8 מתוך 1000 נשים צפויות ללקות בשבץ במשך תקופה של 5 שנים. בנשים בגילאי ה-50 שלהן שנוטלות HRT, יהיו 11 מקרים מתוך 1000 משתמשות, במשך 5 שנים. (ז"א 3 מקרים נוספים ל-1000 משתמשות).

#### מצבים אחרים

תרופות HRT לא מונעות אובדן זיכרון. ישנן ראיות לסיכון גבוה יותר של אובדן זיכרון בנשים שהחלו הטיפול ב-HRT אחרי גיל 65. התייעצי עם הרופא שלך.

#### היסטוריה רפואית ובדיקות מעקב שיגרתיות

HRT נושא סיכונים אשר יש להתחשב בהם כאשר שוקלים האם להתחיל טיפול או האם להמשיך טיפול.

הניסיון בטיפול בנשים בגיל מעבר מוקדם ( בגלל כשל בשחלות או ניתוח) הינו מוגבל. אם את נמצאת בתקופת גיל מעבר מוקדם, הסיכונים בשימוש ב HRT עלולים להיות שונים. היוועצי עם הרופא שלך.

לפני שאת מתחילה ( או מתחילה מחדש) ליטול HRT, הרופא שלך צריך לשאול אותך על ההיסטוריה הרפואית שלך ושל משפחתך. הרופא שלך עשוי להחליט לבצע , בדיקה גופנית. זה יכול לכלול בדיקת שדיים ו/או בדיקה פנימית, במידת הצורך.

ברגע שהתחלת טיפול באובסטיין קרם, בקרי אצל הרופא שלך לבדיקות שיגרתיות (לפחות פעם בשנה). בבדיקות אלה, הרופא שלך עשוי לדון ביתרונות וסיכונים של המשך נטילת אובסטיין קרם. בצעי סריקת שד שיגרתית כפי שמומלץ על ידי הרופא שלך.

\*\*\*\*\*

#### הריון והנקה

אובסטיין קרם הינו לשימוש לנשים לאחר גיל המעבר בלבד. אם נכנסת להריון, הפסיקי את השימוש באובסטיין קרם וצרי קשר עם הרופא שלך.

\*\*\*\*\*

#### 4. תופעות לוואי

כמו בכל תרופה, השימוש באובסטיין קרם עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשות. אל תיבהלי למקרא רשימת תופעות הלוואי. ייתכן שלא תסבלי מאף אחת מהן.

- המחלות הבאות דווחו בשייכות רבה יותר בנשים שנטלו HRT הנמצאים במחזור הדם בהשוואה לנשים שלא נטלו HRT. סיכונים אלה פחות נוגעים לטיפולים וגילניים כגון אובסטיין קרם: סרטן השחלות
- קרישי דם בוורידים הרגליים או בריאות ( תסחיף פקיקי ורידי)
- שבץ
- אובדן זיכרון צפוי אם הטיפול ב HRT מתחיל לאחר גיל 65
- ראי מידע נוסף לגבי תופעות לוואי אלו בסעיף 2.

\*\*\*\*

#### תופעות הלוואי הבאות דווחו עם HRT אחרים:

- מחלה בכיס המרה
- בעיות עור שונות:
- שינוי צבע העור, במיוחד של הפנים או הצוואר, הידוע כ" כתמי הריון" (כלואזמה)
- שלפוחיות אדומות וכואבות בעור (אריטמה נודוזום- אדמנת קשרית)
- פריחה עם אדמונית דמוית מטרה או פצעים (אריטמה מולטיפורמה – אדמנת רב-צורתית)