

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ovestin 0,5 mg ovule

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ovul conține estriol 0,5 mg

Excipienți cu efect cunoscut: eter macrogol cetostearilic

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Ovul

Ovule albe, cu formă de torpilă

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

##### **Tratamentul simptomelor vaginale ale deficitului de estrogen:**

- Tratamentul simptomelor vaginitei atroifice datorate deficitului de estrogen postmenopauză. Tratamentul pre- și postoperator la femeile aflate în postmenopauză supuse unei intervenții chirurgicale vaginale. Pentru facilitarea diagnosticului frotiului cervical atrofie suspect.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Ovestin este un medicament care conține numai estrogen, care poate fi administrat femeilor cu sau fără uter.

##### Doze

Pentru atrofia căilor urogenitale inferioare:

- 1 ovul pe zi în primele săptămâni (maxim 4 săptămâni), urmată de o scădere progresivă bazată pe atenuarea simptomelor, până la atingerea dozei de întreținere (de exemplu un ovul de două ori pe săptămână).

Pentru tratamentul pre- și postoperator la femeile aflate în postmenopauză supuse unei intervenții chirurgicale vaginale:

- 1 ovul pe zi în cele 2 săptămâni înainte de intervenția chirurgicală; 1 ovul de 2 ori pe săptămână în cele 2 săptămâni după intervenția chirurgicală.

Pentru facilitarea diagnosticului frotiului cervical atrofic suspect:

- 1 ovul la fiecare 2 zile în săptămâna de dinaintea recoltării următorului frotiu.

O doză uitată trebuie administrată de îndată ce pacienta își aduce aminte, în afară de cazul în care ea își aduce aminte în ziua în care trebuie administrată doza următoare. În acest caz doza uitată trebuie omisă și se continuă cu doza următoare. Nu trebuie administrate două doze în aceeași zi.

#### Mod de administrare

Ovestin ovule trebuie administrat vaginal seara înainte de culcare.

Pentru începerea și continuarea tratamentului simptomelor postmenopauzei, trebuie utilizată doza cea mai mică eficace pentru cea mai scurtă perioadă de timp (vezi și pct. 4.4).

În cazul produselor pe bază de estrogen pentru aplicare vaginală la care expunerea sistemică la estrogen rămâne în limitele postmenopauzale normale, nu se recomandă adăugarea unui progestagen (vezi pct. 4.4)

La femeile care nu folosesc TSH sau la femeile care trec de la un produs TSH combinat continuu, tratamentul cu Ovestin poate fi început în orice zi. Femeile care trec de la o schemă TSH ciclică trebuie să înceapă tratamentul Ovestin la o săptămână după încheierea ciclului.

#### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Cancer de sân cunoscut, în antecedente sau suspectat
- Tumori maligne dependente de estrogen cunoscute sau suspectate (de exemplu cancer endometrial)
- Hemoragie genitală nediagnosticată
- Hiperplazie endometrială netratată
- Tromboembolism venos curent sau anterior (tromboză venoasă profundă, embolie pulmonară)
- Tulburări trombofilice cunoscute (de exemplu deficit de proteină C, proteină S, sau antitrombină, vezi pct. 4.4)
- Afecțiuni tromboembolice arteriale acute sau recente (de exemplu angină, infarct miocardic),
- Afecțiuni acute hepatice sau istoric de afecțiune hepatică, atât timp cât testele funcției hepatice nu au revenit la normal
- Porfirie

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Pentru tratamentul simptomelor postmenopauză, TSH trebuie inițiat doar pentru simptome care afectează negativ calitatea vieții. În toate cazurile, o apreciere atentă a riscurilor și beneficiilor trebuie efectuată cel puțin anual și TSH trebuie continuată doar atât timp cât beneficiul depășește riscul. Evidența privind riscul asociat cu TSH în tratamentul menopauzei premature este limitată. Cu toate acestea, datorită nivelului scăzut al riscului absolut la femeile tinere, balanța beneficiului și riscului pentru aceste femei poate fi mai favorabilă decât la femeile mai în vârstă.

#### Examinare medicală/urmărire

Înainte de începerea sau reinstituirea TSH, trebuie stabilite antecedentele heredo-colaterale și personale complete. Examinarea fizică (inclusiv pelvisul și sânul) trebuie ghidată ținând cont de istoricul medical, de contraindicații și de atenționări pentru utilizare. În timpul tratamentului, se recomandă controale periodice de o frecvență și natură adaptate la fiecare femeie. Femeile trebuie sfătuite în legătură cu schimbările de la nivelul sânelor ce trebuie raportate medicului sau asistentei (vezi „Cancerul la sân” de mai jos). Investigațiile, incluzând instrumente de imagistică adecvate, de

exemplu mamografia, trebuie realizate în conformitate cu practicile de screening actuale acceptate, modificate în funcție de necesitățile clinice individuale.

#### Afecțiuni care necesită supraveghere

Dacă oricare dintre următoarele afecțiuni sunt prezente, au apărut anterior și/sau s-au agravat pe parcursul sarcinii sau al tratamentului anterior cu hormoni, pacienta trebuie supravegheată în deaproape. Trebuie luat în considerare în special că aceste afecțiuni se pot repeta sau agrava în timpul tratamentului cu Ovestin:

- Leiomiom (fibrom uterin) sau endometrioză
- Factori de risc pentru tulburări tromboembolice (vezi mai jos)
- Factori de risc pentru tumori dependente de estrogen, de exemplu ereditate de gradul 1 pentru cancer de sân
- Hipertensiune arterială
- Afecțiuni ale ficatului (de exemplu adenom hepatic)
- Diabet zaharat cu sau fără afectare vasculară
- Colelitiază
- Cefalee (severă) sau migrenă
- Lupus eritematos sistemic
- Istoric de hiperplazie endometrială (vezi mai jos)
- Epilepsie
- Astm bronșic
- Otoscleroză

#### Motive pentru întreruperea imediată a tratamentului:

Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care se descoperă o contraindicație și în următoarele situații:

Icter sau deteriorarea funcției ficatului

Creștere semnificativă a presiunii sanguine

Debut recent al cefaleei de tipul migrenei

Sarcină

#### Hiperplazie endometrială și cancer

- La femeile cu uter intact riscul de hiperplazie endometrială și cancer este crescut atunci când se administrează doar estrogeni sistemici în monoterapie, pe perioade lungi de timp.
- În cazul produselor pe bază de estrogen pentru aplicare vaginală la care expunerea sistemică la estrogen rămâne în limitele postmenopauzale normale, nu se recomandă adăugarea unui progestagen.
- Siguranța endometrială în cazul utilizării pe termen lung (mai mult de un an) sau utilizarea repetată de estrogen prin aplicare locală vaginală este incertă. Prin urmare, în cazul repetării, tratamentul trebuie revizuit cel puțin o dată pe an.
- Stimularea estrogenică necontracarată poate conduce la transformarea premalignă sau malignă în focarele reziduale de endometrioză. De aceea, se recomandă precauție atunci când se utilizează acest produs la femeile care au suferit o histerectomie din cauza endometriozei, în special dacă acestea sunt cunoscute ca având endometrioză reziduală.
- Dacă apar pete de sânge sau sângerare în orice moment al tratamentului, trebuie investigată cauza, investigația putând include biopsia endometrială pentru excluderea malignității endometriale.

Pentru a preveni stimularea endometrială, doza zilnică nu trebuie să depășească 1 aplicație (0,5 mg estriol) și această doză maximă nu trebuie utilizată pe o durată mai mare de câteva săptămâni (maxim 4 săptămâni). Un studiu epidemiologic a arătat că tratamentul pe termen lung cu doze reduse de estriol oral, dar nu cu estriol administrat vaginal, poate crește riscul de cancer endometrial. Riscul crește cu durata tratamentului și dispare după un an de la încetarea tratamentului. Riscul crescut interesează în principal tumori mai puțin invazive și înalt diferențiate.

*Următoarele riscuri au fost asociate cu TSH sistemic și se aplică în mai mică măsură produselor pe bază de estrogen pentru aplicare vaginală la care expunerea sistemică la estrogen rămâne în limitele*

*postmenopauzale normale. Totuși, acestea trebuie avute în vedere în cazul utilizării pe termen lung sau repetat a acestui produs.*

### Cancer mamar

Dovezile epidemiologice obținute dintr-o metaanaliză amplă nu sugerează nicio creștere a riscului de cancer mamar la femeile fără antecedente de cancer mamar care utilizează doze mici de estrogeni cu administrare vaginală. Nu se știe dacă doza mică de estrogeni cu administrare vaginală stimulează recurența cancerului mamar.

### Terapia combinată estrogen-progestogen:

•Studiul randomizat controlat placebo („Womens Health Initiative” (WHI)), și studiile epidemiologice sunt similare în decelarea unui risc crescut de cancer de sân la femeile care iau combinații estrogen-progestogen pentru TSH care devine aparent după aproximativ 3 ani (vezi pct. 4.8).

### Terapia numai cu estrogen

•Studiul WHI nu a arătat un risc crescut de cancer de sân la femeile cu histerectomie care utilizează TSH numai cu estrogen. Studii observaționale au raportat mai ales o ușoară creștere a riscului cancerului de sân diagnosticat care este substanțial mai scăzut decât cel descoperit la utilizatoarele de combinații estrogen-progestogen (vezi punctul 4.8).

TSH, în special tratamentul combinat estrogen-progesteron, poate crește densitatea imaginilor mamografice, care poate influența nefavorabil depistarea radiologică a cancerului de sân. Studiile clinice au raportat că probabilitatea dezvoltării unei densități mamografice crescute a fost mai scăzută la subiecții tratați cu estriol decât la subiecții tratați cu alți estrogeni.

Nu se cunoaște dacă Ovestin prezintă același risc. Într-un studiu caz-control populațional efectuat pe 3345 femei cu cancer de sân invaziv și 3454 controale, s-a descoperit că estriolul nu este asociat cu un risc crescut de cancer de sân, în contrast cu alți estrogeni. Totuși, nu se cunosc încă implicațiile clinice ale acestei descoperiri. Prin urmare, este important să fie discutat cu pacienta riscul de a fi diagnosticată cu cancer de sân și apreciat comparativ cu beneficiile cunoscute ale TSH.

### Cancer ovarian

Cancerul ovarian este mult mai rar decât cancerul de sân.

Dovezile epidemiologice provenite dintr-o largă meta-analiză sugerează un risc ușor crescut la femeile care iau TSH sistemic numai cu estrogen, risc care devine evident în decurs de 5 ani de utilizare și se diminuează în timp după oprirea tratamentului.

### Tromboembolismul venos

TSH sistemic este asociat cu un risc de 1,3-3 ori mai mare de dezvoltare a tromboembolismului venos (TEV), de exemplu tromboză venoasă profundă sau embolism pulmonar. Apariția unui asemenea eveniment este mai probabilă în primul an de TSH decât mai târziu (vezi pct. 4.8). Aceste studii nu au inclus Ovestin și, în absența datelor, nu se știe dacă Ovestin are același risc.

Pacientele cu tulburări trombofilice cunoscute au un risc crescut de TEV și TSH poate crește acest risc. În consecință TSH este contraindicată la aceste paciente (vezi punctul 4.3)

Factorii de risc general recunoscuți pentru TEV includ utilizarea estrogenilor, vârsta înaintată, intervențiile chirurgicale majore, imobilizarea prelungită, obezitate severă (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>), sarcina și perioada post-partum, lupus eritematos sistemic (LES) și cancerul. Nu există consens cu privire la rolul venelor varicoase pentru TEV.

Postoperator, la toți pacienții se vor lua măsuri profilactice pentru a preveni TEV.

Se recomandă întreruperea TSH cu 4 până la 6 săptămâni înaintea unei intervenții chirurgicale urmată de o perioadă prelungită de imobilizare. Tratamentul nu va fi reluat până când femeia nu este refăcută complet.

Dacă Ovestin este utilizat pentru indicația „Tratamentul pre- și post-operator...” va fi luat în considerare tratamentul profilactic împotriva trombozei.

La femeile fără antecedente personale de TEV dar cu antecedente familiale cu rude de gradul I cu tromboză la vârstă tânără, se poate lua în considerare screeningul ținându-se seamă de limitările sale (numai un procent din afecțiunile trombofilice pot fi identificate prin screening). TSH este contraindicată dacă printre membrii familiei este identificat un proces de tip trombofilie care se diferențiază de procesele trombotice, sau dacă defectul este „grav” (de exemplu deficiență de antitrombină, de proteină S sau de proteină C sau o combinație de defecte).

Femeile care urmează deja tratamentul anticoagulant cronic necesită examinare atentă a raportului beneficiu-risc în caz de utilizare a TSH.

Dacă TEV apare după inițierea terapiei, medicamentul trebuie întrerupt. Pacienții trebuie informați să se adreseze medicului imediat ce apare un simptom potențial tromboembolic (de exemplu umflarea dureroasă a unui picior, durere toracică bruscă, dispnee).

### Boală coronariană

#### *Terapia numai cu estrogen*

Date din studii controlate randomizate nu au evidențiat un risc crescut de boală coronariană la femeile cu histerectomie utilizatoare de terapie sistemică numai cu estrogen.

### Accident vascular cerebral ischemic

Terapia sistemică numai cu estrogen este asociată cu o creștere de până la 1,5 ori a riscului de accident vascular cerebral ischemic. Riscul relativ nu se modifică cu vârsta sau timpul care s-a scurs de la menopauză. Cu toate acestea, riscul inițial de accident vascular cerebral este puternic dependent de vârstă, riscul global de accident vascular cerebral ischemic la femeile care utilizează TSH va crește cu vârsta (vezi pct. 4.8).

### Utilizarea concomitentă a medicațiilor pentru hepatita C

În cadrul studiilor clinice cu regimul medicamentos combinat ombitasvir hidrat/paritaprevir hidrat/ritonavir cu sau fără dasabuvir, creșterile ALT la valori de peste 5 ori mai mari decât limita superioară a normalului (LSN) au fost semnificativ mai frecvente la subiecții de sex feminin care au utilizat medicații conținând etinil estradiol. Femeile care au utilizat alți estrogeni decât etinil estradiolul, de exemplu estradiol, estriol și estrogeni conjugați au prezentat o rată de creștere a ALT similară cu cea înregistrată la femeile care nu au primit deloc estrogeni; totuși, dat fiind numărul limitat al subiecților care au luat acești estrogeni, se recomandă precauție la administrarea concomitentă cu regimul medicamentos combinat ombitasvir hidrat/paritaprevir hidrat/ritonavir cu sau fără dasabuvir. (Vezi pct. 4.5.)

### Alte afecțiuni

- Estrogenii pot determina retenție de lichide și prin urmare pacientele cu disfuncții renale sau cardiace trebuie urmărite cu atenție.
- Femeile cu hipertrigliceridemie pre-existentă trebuie urmărite cu atenție în cursul tratamentului de substituție estrogenică sau substituție hormonală, întrucât au fost raportate cazuri rare de creșteri mari ale trigliceridelor plasmatice ducând la pancreatită în condițiile tratamentului cu estrogen în această situație.
- Estrogenii exogeni pot induce sau exacerba simptomele de angioedem ereditar sau dobândit.
- Estrogenii cresc nivelul globulinei care leagă hormonul tiroidian (TBG), conducând la creșterea hormonului tiroidian total circulant, după cum o indică măsurarea nivelului iodului legat pe proteine (PBI), a nivelurilor T4 (pe coloană sau prin dozare radioimunologică) sau a nivelurilor T3 (prin dozare radioimunologică). Preluarea pe rășină a T3 scade, ceea ce reflectă

nivelul crescut al TBG. Concentrațiile T3 liber și T4 liber nu sunt afectate. Alte proteine de legare pot fi crescute în ser, adică globulina care leagă corticosteroizii (CBG), globulina care leagă hormonii sexuali (SHBG) conducând la niveluri crescute ale corticosteroizilor și, respectiv, hormonilor sexuali circulanți. Concentrațiile hormonilor liberi sau activi biologic sunt nemodificate. Pot fi crescute și nivelurile altor proteine plasmatică (substratul angiotensinogen/renină, alfa-I-antitripsina, ceruloplasmina).

- Utilizarea de TSH nu ameliorează funcția cognitivă. Există unele probe privind un risc crescut de posibilă demență la femeile care încep să utilizeze continuu TSH combinată sau numai cu estrogen după vârsta de 65 ani.
- Ovestin nu este destinat pentru utilizare contraceptivă.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Datorită administrării vaginale și absorbției sistemice minime, este puțin probabilă apariția oricărei interacțiuni cu alte medicamente, relevantă clinic, în cazul Ovestin. Totuși, trebuie avute în vedere interacțiunile cu alte tratamente vaginale aplicate local.

Următoarele interacțiuni au fost descrise pentru utilizarea de contraceptive orale combinate care pot fi de asemenea relevante pentru Ovestin.

Metabolismul estrogenilor poate fi crescut de utilizarea concomitentă de substanțe cunoscute să inducă enzimele care metabolizează medicamentele, în special enzimele citocromului P450, cum ar fi anticonvulsivante (de exemplu fenobarbital, fenitoină, carbamazepină) și antiinfecțioase (de exemplu rifampicină, rifabutin, nevirapină, efavirenz).

Ritonavir și nelfinavir, deși cunoscuți ca inhibitori puternici, prin contrast prezintă proprietăți inductoare când sunt utilizați concomitent cu hormoni steroizi.

Preparatele din plante care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) pot induce metabolizarea estrogenilor.

Clinic, o creștere a metabolismului estrogenilor poate determina scădere a efectului și schimbări în tiparul de sângerare uterină.

Este posibil ca estriolul să crească efectele farmacologice ale corticosteroizilor, succinilcolinei, teofilinelor și troleandomicinei

În cadrul studiilor clinice cu regimul medicamentos combinat ombitasvir hidrat/paritaprevir hidrat/ritonavir cu sau fără asabuvir, creșterile ALT la valori de peste 5 ori mai mari decât limita superioară a normalului (LSN) au fost semnificativ mai frecvente la subiecții de sex feminin care au utilizat medicații conținând etinil estradiol. Femeile care au utilizat alți estrogeni decât etinil estradiolul, de exemplu estradiol, estriol și estrogeni conjugați au prezentat o rată de creștere a ALT similară cu cea înregistrată la femeile care nu au primit deloc estrogeni; totuși, dat fiind numărul limitat al subiecților care au luat acești estrogeni, se recomandă precauție la administrarea concomitentă cu regimul medicamentos combinat ombitasvir hidrat/paritaprevir hidrat/ritonavir cu sau fără asabuvir. (Vezi pct. 4.4.)

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Fertilitatea

Ovestin este destinat numai pentru tratamentul femeilor aflate în post-menopauză (naturală sau indusă chirurgical).

##### Sarcina

Ovestin nu este indicat în timpul sarcinii. Dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu Ovestin, tratamentul trebuie oprit imediat. Rezultatele majorității studiilor epidemiologice până în prezent despre expunerea fetală accidentală la estrogeni nu indică efecte fetotoxice sau teratogene.

##### Alăptarea

Ovestin nu este indicat în timpul alăptării. Estriolul este excretat în laptele matern, și poate să scadă producția de lapte.

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu există nicio informație care să sugereze că Ovestin afectează capacitatea pacientei de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

Următoarele reacții adverse au fost raportate în literatura de specialitate și în monitorizarea supravegherii siguranței :

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Tulburări metabolice și de nutriție	Retenție de lichide
Tulburări gastro-intestinale	Greață
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Disconfort și durere la nivelul sânului Spotting postmenopauză Secreție cervicală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Iritație și prurit la nivelul locului de administrare Simptome pseudogripale

Aceste reacții adverse sunt de obicei trecătoare, dar pot indica de asemenea o doză prea mare.

#### Riscuri asociate cu TSH sistemic

*Următoarele riscuri au fost asociate cu TSH sistemic și se aplică în mai mică măsură produselor pe bază de estrogen pentru aplicare vaginală la care expunerea sistemică la estrogen rămâne în limitele postmenopauzale normale.*

#### Riscul de cancer de sân

La femeile care utilizează terapie combinată estrogen-progestogen pentru mai mult de 5 ani, a fost raportată o creștere de până la 2 ori mai mare a riscului de diagnosticare a cancerului de sân.

Orice risc crescut la utilizatoarele de terapie numai cu estrogen este substanțial scăzut comparativ cu cel observat la utilizatoarele de combinații estrogen-progestogen.

Nivelul riscului este dependent de durata utilizării (vezi pct 4.4)

Sunt prezentate rezultatele celui mai mare studiu randomizat placebo-controlat (studiul WHI) și celui mai mare studiu epidemiologic (MWS).

#### Studiul Million Women- riscul suplimentar estimat de cancer de sân după 5 ani de utilizare

Intervalul de vârstă (ani)	Cazurile suplimentare la 1000 de femei care nu au utilizat niciodată TSH pentru o perioadă de peste de 5 ani	Rata de risc și ÎI 95%#	Cazurile suplimentare la 1000 de utilizatoare pentru o perioadă de peste 5 ani (ÎI 95%)
Terapie numai cu estrogen			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)

#Rata de risc globală. Rata de risc globală nu este o constantă, dar va crește cu creșterea duratei utilizării.

\*Ratele incidenței inițiale luate de la țările în dezvoltare.

Notă: Deoarece incidența de bază a cancerului de sân diferă de la o țară UE la alta, numărul de cazuri suplimentare de cancer de sân se va schimba în mod proporțional.

### Studiile WHI din SUA - riscul suplimentar de cancer de sân după 5 ani de utilizare

Intervalul de vârstă (ani)	Incidența la 1000 de femei din brațul placebo pentru o perioadă de peste 5 ani	Rata de risc și ÎI 95%	Cazurile suplimentare la 1000 de utilizatoare pentru o perioadă de peste 5 ani (ÎI 95%)
<b>CEE (conjugated equine estrogens) numai cu estrogen</b>			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*

\*Studiul WHI la femeile fără uter, la care nu s-a observat un risc de cancer de sân.

#### Riscul de cancer ovarian

Utilizarea TSH sistemic a fost asociată cu o creștere ușoară a riscului de cancer ovarian (vezi pct. 4.4). O meta-analiză bazându-se pe 52 de studii epidemiologice a evidențiat un risc crescut de cancer ovarian la femeile care utilizează în prezent TSH sistemic, comparativ cu femeile care nu au utilizat niciodată TSH (RR 1,43, 95% ÎI 1,31-1,56). La femeile cu vârsta cuprinsă între 50 și 54 de ani care au luat TSH timp de 5 ani, aceasta a condus la aproximativ 1 caz suplimentar la 2000 de utilizatoare. La femeile cu vârsta cuprinsă între 50 și 54 de ani care nu au luat TSH, aproximativ 2 femei din 2000 vor fi diagnosticate cu cancer ovarian pe parcursul unei perioade de 5 ani.

#### Riscul de tromboembolism venos

TSH sistemic este asociată cu o creștere de 1,3 până la de 3 ori a riscului relativ de a dezvolta tromboembolism venos (TEV), de exemplu tromboză venoasă profundă și embolism pulmonar. Apariția unui astfel de eveniment este mai probabil să apară în primul an de utilizare a TSH (vezi pct. 4.4). Sunt prezentate rezultatele studiilor WHI:

### Studiile WHI – Riscul suplimentar de TEV după 5 ani de utilizare

Intervalul de vârstă (ani)	Incidența la 1000 de femei din brațul placebo pentru o perioadă de peste 5 ani	Rata de risc și ÎI 95%	Cazurile suplimentare la 1000 de utilizatoare TSH
<b>Medicament numai cu estrogen cu administrare orală</b>			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)

\*Studii pe femei fără uter

#### Riscul de accident vascular cerebral ischemic

Utilizarea TSH sistemic este asociată cu o creștere de până la 1,5 ori a riscului relativ de accident vascular cerebral ischemic. Riscul de accident vascular cerebral hemoragic nu este crescut în timpul utilizării de TSH:

Riscul relativ nu depinde de vârstă sau de durata utilizării, dar riscul inițial este puternic dependent de vârstă, riscul global de accident vascular cerebral la femeile care utilizează TSH va crește cu vârsta, vezi pct. 4.4.

### Studiile combinate WHI – Riscul suplimentar de accident vascular cerebral ischemic\* pentru o perioadă de peste 5 ani de utilizare

Intervalul de vârstă (ani)	Incidența la 1000 de femei din brațul placebo pentru o perioadă de peste 5 ani	Rata de risc și ÎI 95%	Cazurile suplimentare la 1000 de utilizatoare TSH pentru o perioadă de peste 5 ani
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

\*nu s-a făcut nicio diferențiere între accidentul vascular cerebral ischemic și cel hemoragic.



### **Alte reacții adverse au fost raportate în asociere cu tratamentul estrogen/progestogen sistemic:**

- Neoplasme benigne și maligne estrogen dependente, de exemplu cancer endometrial. Pentru informații suplimentare, vezi pct. 4.3 și 4.4
- Infarct miocardic și accident vascular cerebral
- Afecțiune a vezicii biliare
- Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat: cloasmă, eritem poliform, eritem nodos, purpură vasculară
- Posibil demență după vârsta de 65 de ani (vezi pct. 4.4).

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
Bucuresti 011478- RO  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

Toxicitatea acută a estriolului la animale este foarte scăzută. Este puțin probabil un supradozaj de Ovestin după administrare vaginală. Totuși, în cazurile în care se înghit cantități mari, pot apărea greață, vărsături și sângerare de întrerupere la femei. Nu este cunoscut un antidot specific. Se poate administra dacă este necesar tratament simptomatic.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: estrogeni naturali și semisintetici, codul ATC: G03CA04

#### Mecanism de acțiune

Ovestin conține hormonul natural feminin estriol. Spre deosebire de alți estrogeni, acțiunea estriolului este de scurtă durată. El substituie reducerea producției de estrogen. În cazul atrofiei vaginale, estriolul administrat vaginal determină normalizarea epitelului urogenital și ajută la refacerea microflorei normale și a pH-ului fiziologic în vagin.

**Tratamentul simptomelor vaginale ale deficitului de estrogen:** Estrogenul aplicat vaginal ameliorează simptomele atrofiei vaginale datorate deficitului de estrogen la femeile postmenopauzale.

#### Informații din studiu clinic

Îmbunătățirea simptomelor vaginale a fost obținută în timpul primei săptămâni de tratament. Sângerarea vaginală după tratamentul cu Ovestin a fost raportată rar.

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

#### Absorbție

Administrarea vaginală a estriolului asigură disponibilitate maximă la locul acțiunii. Estriolul este, de asemenea, absorbit în sistemul circulator general, după cum se observă în creșterea marcată a concentrațiilor plasmatice la estriolul neconjugal.

#### Distributie

Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse la 1-2 ore după administrare. După administrarea vaginală a 0,5 mg estriol,  $C_{max}$  este de aproximativ 100 pg/ml,  $C_{min}$  este de aproximativ 25 pg/ml și

C<sub>mediu</sub> este de aproximativ 70 pg/ml. După 3 săptămâni de administrare zilnică a 0,5 mg estriol vaginal, C<sub>mediu</sub> a scăzut la 40 pg/ml.

Într-un studiu clinic, după 12 săptămâni de administrare a estriolului cremă, concentrațiile plasmatice medii au fost de 8,5 pg/ml (interval intercuartilic [IRQ], 3,3-24,3). După o medie de 21 de luni (IRQ, 9.2-38.4) de administrare de trei ori pe săptămână, valorile medii ale concentrațiilor serice de estriol în grupul cronic au fost de 5,5 pg/ml (IRQ, 1,9-10,2).

#### Metabolizare

Aproape tot (90%) estriolul este legat în plasmă de albumină și spre deosebire de alți estrogeni, estriolul este legat puternic de globulina ce leagă hormoni sexuali. Metabolismul estriolului constă în principal în conjugarea și deconjugarea în timpul circulației enterohepatice.

#### Eliminare

Estriolul ca produs metabolic final este excretat în principal în urină în forma conjugată. Numai o mică parte ( $\pm 2\%$ ) este excretat prin fecale, în principal ca estriol neconjugat.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Nu există particularități specifice.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Grăsimă solidă cu aditivi (ricinoleat de glicerol și eter macrogol cetostearilic).

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi între 2-25°C, în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 3 blistere din PVC/PE a câte 5 ovule.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

ASPEN PHARMA TRADING LIMITED  
3016 Lake Drive,  
Citywest Business Campus  
Dublin 24,  
Irlanda

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

3386/2011/01

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Reînnoirea autorizației- Aprilie 2011

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Februarie 2024

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.