

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Ovestin® 0,5 mg, vagitorije
INN: estriol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna vagitorija sadrži 0,5 mg estriola.
Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Vagitorija
Ovestin vagitorije su glatkih površina, bele boje, oblika torpeda.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Terapija vaginalnih simptoma deficijencije estrogena:
 - Terapija simptoma vaginalne atrofije uzrokovane deficijencijom estrogena kod žena u postmenopauzi.
- Preoperativna i postoperativna terapija kod žena u postmenopauzi koje se podvrgavaju vaginalnoj hirurškoj intervenciji.

Iskustvo u terapiji žena starijih od 65 godina je ograničeno.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

- Za terapiju simptoma vaginalne atrofije uzrokovane deficijencijom estrogena kod žena u postmenopauzi:
Jedna vagitorija dnevno tokom prvih nedelja terapije (maksimalno 4 nedelje), a zatim se doza postepeno smanjuje na osnovu olakšanja simptoma sve dok se ne postigne doza održavanja (na primer jedna vagitorija dva puta nedeljno)
- Za preoperativnu i postoperativnu terapiju kod žena u postmenopauzi koje se podvrgavaju vaginalnoj hirurškoj intervenciji:
Jedna vagitorija dnevno tokom 2 nedelje pre operacije; Jedna vagitorija dva puta nedeljno tokom 2 nedelje nakon operacije.

Propuštenu dozu treba da primenite čim se setite, osim ukoliko to nije na dan kada treba da primenite narednu dozu. U tom slučaju, propuštenu dozu ne uzimajte i nastavite sa redovnim rasporedom primene vagitorije. Nikada ne treba primeniti dve doze vagitorija u istom danu.

Način primene:

Jednu vagitoriju staviti duboko u vaginu, uveče pre odlaska na spavanje.

Za početak i nastavak terapije simptoma postmenopauze treba primenjivati najnižu efektivnu dozu leka, tokom najkraćeg vremenskog perioda (videti takođe odeljak 4.4).

Za lek Ovestin, vagitorije, sistemska izloženost estriolu ostaje približno u normalnom postmenopauzalnom opsegu kada se koristi dva puta nedeljno, te se ne preporučuje dodavanje progestagena (ali videti odeljak 4.4).

Kod žena koje ne primaju hormonsku supstitucionu terapiju (HST) ili kod žena koje su prešle sa kontinuirane kombinovane HST, terapija lekom Ovestin se može započeti bilo kog dana. Kod žena koje prelaze sa HST koja se primenjuje ciklično, terapiju lekom Ovestin treba započeti nedelju dana nakon završetka ciklusa.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na neku od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Poznati, raniji ili suspekti karcinom dojke
- Poznati ili suspekti estrogen-zavisni maligni tumori (na primer, karcinom endometrijuma)
- Nedijagnostikovano genitalno krvarenje
- Nelečena hiperplazija endometrijuma.
- Prethodna ili postojeća venska tromboembolija (duboka venska tromboza, plućna embolija)
- Poznati trombofilni poremećaji (na primer, deficijencija proteina C, proteina S ili deficijencija antitrombina, videti odeljak 4.4)
- Aktivna ili skorašnja arterijska tromboembolijska bolest (na primer, angina pectoris, infarkt miokarda)
- Akutno oboljenje jetre ili oboljenje jetre u istoriji bolesti, sve dok se parametri funkcije jetre ne normalizuju
- Porfirija

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Za lečenje simptoma postmenopauze, HST treba započeti samo ako simptomi negativno utiču na kvalitet života. U svakom slučaju, treba najmanje jednom godišnje pažljivo proceniti rizike i koristi ove terapije, a sa HST treba nastaviti samo ako korist od terapije prevazilazi njen rizik.

Dokazi o rizicima povezanim sa HST u lečenju prevremene menopauze su ograničeni. Međutim, zbog malog apsolutnog rizika kod mlađih žena, odnos koristi i rizika kod ovih žena može da bude povoljniji nego kod starijih žena.

Lekarski pregled / praćenje

Pre započinjanja ili ponovnog uvođenja HST, treba uzeti kompletnu ličnu i porodičnu anamnezu pacijenta. Zatim treba sprovedi fizikalni pregled (uključujući pregled male karlice i dojki), i uzeti u obzir kontraindikacije i posebna upozorenja pri upotrebi leka. Tokom terapije preporučuju se periodični lekarski pregledi, prilagođeni po svojoj učestalosti i prirodi svakoj ženi pojedinačno. Pacijentkinje treba posavetovati o kojim promenama na dojkama treba da informišu svog lekara ili medicinsku sestru (videti odeljak „Karcinom dojke“ u daljem tekstu). Treba sprovedi ispitivanja, uključujući odgovarajuće imidžing tehnike, kao što je to na primer mamografija, u skladu sa trenutno prihvaćenom praksom ispitivanja, modifikovanom prema kliničkim potrebama individualne pacijentkinje.

Stanja koja zahtevaju nadzor

Ukoliko su prisutna neka od dole navedenih stanja, ili su se ranije javljala, i/ili su se pogoršavala tokom trudnoće ili tokom prethodne hormonske terapije, potrebno je da se pacijentkinja strogo nadzire. Treba uzeti u obzir da se ova stanja mogu ponoviti ili pogoršati tokom terapije lekom Ovestin, a naročito u sledećim slučajevima:

- Lejomomi (fibroidi u materici) ili endometrioza
- Faktori rizika za pojavu tromboembolijskih poremećaja (videti tekst ispod)
- Faktori rizika za pojavu estrogen-zavisnih tumora, na primer prvi stepen naslednih faktora za karcinom dojke
- Hipertenzija
- Oboljenja jetre (na primer, adenom jetre).
- Dijabetes melitus sa ili bez vaskularnih oštećenja

- Holelitijaza
- Migrena ili (ozbiljne) glavobolje
- Sistemski lupus eritematosus
- Hiperplazija endometrijuma u istoriji bolesti (videti tekst ispod)
- Epilepsija
- Astma
- Otokleroza

Razlozi za momentalni prekid terapije

Terapiju treba prekinuti u slučaju da se otkrije neka kontraindikacija, kao i u sledećim situacijama:

- Žutica ili pogoršanje funkcije jetre
- Značajno povišenje krvnog pritiska
- Novi napad glavobolje migrenoznog tipa
- Trudnoća

Hiperplazija endometrijuma i karcinom endometrijuma

- Kod žena sa intaktnom matericom rizik od hiperplazije i karcinoma endometrijuma je povećan kada se sistemski estrogenu primenjuju sami tokom dužeg vremenskog perioda.
- Za lek Ovestin, vagitorije, sistemska izloženost estriolu ostaje približno u normalnom postmenopauzalnom opsegu kada se koristi dva puta nedeljno, te se ne preporučuje dodavanje progestagena.
- Bezbednost vezana za endometrijum tokom dugotrajne (više od jedne godine) ili ponavljane lokalne vaginalne primene estrogenu je neizvesna. Stoga, ukoliko se terapija ponavlja, treba je ponovo revidirati najmanje jednom godišnje.
- Nesmetana stimulacija estrogenom može dovesti do premaligne ili maligne transformacije u rezidualnim žarištima endometrioze. Stoga se savetuje oprez pri primeni ovog leka kod žena koje su podvrgnute histerektomiji zbog endometrioze, posebno ako se zna da imaju rezidualnu endometriozu.
- Ako se krvarenje ili tačkasto krvarenje pojave u bilo kom trenutku tokom terapije, potrebno je istražiti razlog, što može uključivati biopsiju endometrijuma kako bi se isključio malignitet endometrijuma.

U cilju sprečavanja stimulacije endometrijuma, dnevna doza od 1 vagitorije (0,5 mg estriola) se ne treba prekoračiti, niti ova maksimalna doza sme da se primenjuje duže od nekoliko nedelja (maksimalno 4 nedelje). Jedna epidemiološka studija je pokazala da dugotrajna oralna terapija niskim dozama estriola, ali ne i vaginalna primena estriola, može da poveća rizik za pojavu karcinoma endometrijuma. Ovaj rizik se povećavao sa dužinom trajanja terapije, i nestajao u toku 1 godine nakon prestanka terapije. Povećani rizik uglavnom se odnosi na manje invazivne i visoko diferencirane tumore.

Sledeći rizici se odnose na sistemske HST i manje se odnose na lek Ovestin, vagitorije, za koji sistemska izloženost estriolu ostaje približno u normalnom postmenopauzalnom opsegu kada se koristi dva puta nedeljno. Međutim, treba ih uzeti u obzir u slučaju dugotrajne ili ponovljene upotrebe ovog leka.

Karcinom dojke

Epidemiološki dokazi iz velike studije meta-analize ukazuju da ne postoji povećani rizik za pojavu karcinoma dojke kod žena koje nemaju karcinom dojke u ličnoj anamnezi, a koje su koristile niske doze vaginalno primenjenih estrogenu. Nije poznato da li niske doze vaginalno primenjenih estrogenu stimulišu pojavu recidiva karcinoma dojke.

Sveukupni nalazi ukazuju na to da postoji povećani rizik za pojavu karcinoma dojke kod žena koje su primale kombinovanu estrogen–progestagen terapiju, a moguće je i kod onih koje su primale HST koja sadrži samo estrogen, a u zavisnosti od dužine primene HST.

Kombinovana estrogen – progestagen terapija:

- Randomizovano, placebo-kontrolisano ispitivanje („*Women's Health Initiative Study*“ (WHI)) i epidemiološke studije se slažu u tome da postoji povećani rizik za nastanak karcinoma dojke kod žena koje primaju kombinovanu estrogenom–progestagenom terapiju kao HST, a taj rizik postaje evidentan nakon otprilike 3 godine (videti odeljak 4.8).

Terapija koja sadrži samo estrogen:

- U WHI studiji je ustanovljeno da, kod žena koje su podvrgnute histerektomiji a koje primaju HST koja sadrži samo estrogen, ne postoji povećan rizik za nastanak karcinoma dojke. U opservacionim studijama većinom je zabeleženo malo povećanje rizika za nastanak karcinoma dojke, ali je taj rizik značajno manji nego onaj kod pacijentkinja koje su primale kombinovanu estrogen–progestagen terapiju (videti odeljak 4.8).

Povećani rizik postaje evidentan nakon nekoliko godina upotrebe, ali se vraća na početni nivo u periodu od nekoliko (najviše pet) godina nakon prestanka terapije.

HST može da poveća gustinu tkiva dojki na mamografskom pregledu što može da oteža otkrivanje karcinoma dojke na radiološkom pregledu. Kliničke studije su pokazale da je mogućnost pojave povećane gustine tkiva dojki na mamografskom pregledu manja kod pacijentkinja na terapiji estriolom nego kod onih koje su primale druge estrogene.

Nije poznato da li lek Ovestin nosi isti takav rizik. U nekoliko populacionih studija kontrolisanih slučajem pronađeno je da estriol, za razliku od drugih estrogena, nije povezan sa povećanim rizikom za nastanak karcinoma dojke. Međutim, kliničke implikacije ovih nalaza još nisu poznate. Stoga je važno da se sa pacijentom porazgovara o riziku za nastanak karcinoma dojke i da se taj rizik proceni u odnosu na poznatu korist HST.

Karcinom jajnika

Karcinom jajnika je mnogo ređi od karcinoma dojke. Epidemiološki dokazi iz velike meta-analize ukazuju na blago povećan rizik kod žena koje uzimaju samo estrogensku **sistemska** HST, što postaje vidljivo unutar 5 godina upotrebe i smanjuje se vremenom nakon prestanka primene.

Venska tromboembolija

- **Sistemska** HST je povezana sa 1,3-3 puta povećanim rizikom za razvoj venske tromboembolije (VTE), npr. duboke venske tromboze ili plućne embolije. Pojava ovakvih događaja je verovatnija u prvoj godini primene HST nego kasnije (videti odeljak 4.8).
- Pacijenti sa poznatim trombofilnim stanjima imaju povećan rizik za pojavu VTE, a HST može da doprinese tom riziku. Stoga je HST kontraindikovana kod ovih pacijenata (videti odeljak 4.3).
- Opšte prihvaćeni faktori rizika za pojavu VTE uključuju sledeće: upotrebu estrogena, stariji uzrast, veća hirurška intervencija, produžena imobilizacija, gojaznost (indeks telesne mase > 30 kg/m²), trudnoća i period nakon porođaja, sistemski lupus eritematosus (SLE) i karcinom. Ne postoji usaglašeno mišljenje o tome kakva je uloga varikoznih vena za nastanak VTE. Kod svih pacijenata u postoperativnom periodu, potrebno je razmotriti primenu profilaktičkih mera prevencije VTE nakon operacije. U slučaju produžene imobilizacije nakon elektivne hirurške intervencije, preporučuje se da se HST privremeno prekine 4 do 6 nedelja ranije. Terapija se ne sme ponovo započeti sve dok pacijentkinja ne postane potpuno pokretna.

- Ako se lek Ovestin koristi u indikaciji „pre- i post-operativne terapije kod žena u postmenopauzi koje se podvrgavaju vaginalnoj hirurškoj intervenciji“, treba razmotriti upotrebu profilakse protiv tromboze.
- Kod žena koje nemaju VTE u ličnoj anamnezi, ali čiji prvostepeni rođak ima pojavu tromboze u mladosti u anamnezi, može da se ponudi *screening* pregled, ali uz pažljivu napomenu da postoje ograničenja ovog pregleda (samo jedan deo trombofilnih stanja može da se otkrije *screening* pregledom). Ukoliko se uoči da postoji trombofilno stanje koje je povezano sa trombozom kod članova porodice ili ukoliko je to stanje ozbiljno (na primer deficijencija antitrombina, proteina S ili proteina C ili kombinacija ovih stanja) HST je kontraindikovana.
- Kod žena koje već primaju hroničnu antikoagulantnu terapiju potrebno je pažljivo razmotriti odnos rizika i koristi kod primene HST.
- Ukoliko se VTE razvije nakon početka terapije lekom Ovestin, treba prekinuti terapiju. Pacijente treba posavetovati da odmah kontaktiraju svog lekara kada uoče kod sebe potencijalne simptome tromboembolije (na primer, bolni otok nogu, iznenadan bol u grudima, dispneja).

Koronarna arterijska bolest

Terapija koja sadrži samo estrogen

Na osnovu podataka iz randomizovanih kontrolisanih ispitivanja utvrđeno je da ne postoji povećan rizik za pojavu bolesti koronarnih arterija kod žena koje su podvrgnute histerektomiji koje primaju **sistemska** terapiju samo estrogenom.

Ishemijski moždani udar

Sistemska terapija koja sadrži samo estrogen povezana je sa do 1,5 puta povećanim rizikom za nastanak ishemijskog moždanog udara. Relativni rizik se ne menja sa godinama starosti ili vremenom proteklom od menopauze. Međutim, budući da osnovni rizik za nastanak ishemijskog moždanog udara je izrazito zavisao od godina starosti pacijenta, sveukupni rizik za nastanak ishemijskog moždanog udara kod žena koje koriste HST se povećava sa povećanjem godina starosti (videti odeljak 4.8).

Ostala stanja

- Estrogeni mogu da izazovu retenciju tečnosti i stoga je potrebno da se pažljivo nadziru pacijenti sa srčanim bolestima ili poremećajem bubrežne funkcije.
- Žene sa već postojećom hipertrigliceridemijom treba pažljivo pratiti tokom supstitucione terapije estrogenom ili hormonske supstitucione terapije, jer su prijavljeni retki slučajevi velikog povećanja triglicerida u plazmi koje je dovelo do pankreatitisa kod terapije estrogenom u ovom stanju.
- Egzogeni estrogeni mogu izazvati ili pogoršati simptome naslednog i stečenog angioedema.
- Estrogeni povećavaju koncentraciju globulina koji vezuje tiroksin (engl. *thyroxine-binding globulin*, TBG), što dovodi do povećanja koncentracije ukupnog cirkulišućeg tiroidnog hormona, mereno pomoću joda vezanog za proteine (engl. *protein-bound iodine*, PBI), nivoa T4 (na koloni ili radioimunološkim testom) ili nivoa T3 (radioimunološkim testom). T3RU (engl. *T3 resin uptake*) je smanjen, što odražava povišeni TBG. Koncentracije slobodnog T4 i T3 su nepromenjene. Koncentracije drugih vezujućih proteina mogu biti povišeni u serumu, tj. globulin koji vezuje kortikoid (engl. *corticoid binding globulin*, CBG), globulin koji vezuje polne hormone (engl. *sex-hormone-binding globulin*, SHBG) što dovodi do povećanja cirkulišućih kortikosteroida, odnosno polnih steroida. Koncentracije slobodnog ili biološki aktivnog hormona su nepromenjene. Drugi proteini plazme mogu biti povećani (angiotenzinogen/renin supstrat, alfa-I-antitripsin, ceruloplazmin).
- Upotreba HST ne dovodi do poboljšanja kognitivnih funkcija. Postoje neki dokazi o povećanom riziku za moguću demenciju kod žena koje započnu kontinuiranu kombinovanu HST ili HST samo sa estrogenom nakon 65. godine starosti.
- Lek Ovestin nije namenjen za upotrebu kao kontraceptiv

Istovremena primena sa lekovima za hepatitis C

Tokom kliničkih studija sa kombinovanim režimom doziranja lekovima ombitasvir hidrat/paritaprevir hidrat/ritonavir sa ili bez dasabuvira, značajno učestalije je zabeleženo povećanje ALT vrednosti i to više od 5-ostruke vrednosti gornje granice normale (engl. *Upper limit of normal*, ULN) kod žena koje su koristile lekove koji sadrže etinil estradiol. Kod žena koje su koristile druge estrogene, koji ne sadrže etinil estradiol, kao što su estradiol, estriol i konjugovane estrogene, stopa ALT povećanja je bila slična kao kod onih koje nisu primale estrogene. Međutim, zbog ograničenog broja ispitanica koje su uzimale ove druge estrogene, preporučuje se oprez pri istovremenoj primeni sa kombinovanom terapijom ombitasvir hidrat/paritaprevir hidrat/ritonavir sa ili bez dasabuvira (videti odeljak 4.5.).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Zbog vaginalne primene i minimalne sistemske resorpcije, malo je verovatno da će doći do bilo kakvih klinički značajnih interakcija lekova sa lekom Ovestin. Međutim, treba razmotriti interakcije sa drugim lokalno primenjenim vaginalnim terapijama.

Iako su podaci ograničeni, mogu se javiti interakcije između leka Ovestin i drugih lekova.

Sledeće interakcije su zabeležene kod upotrebe kombinovanih oralnih kontraceptiva, koje takođe mogu da budu relevantne i za lek Ovestin.

Metabolizam estrogena može biti ubrzan pri istovremenoj primeni supstanci za koje se zna da indukuju enzime koji metabolišu lekove, a posebno enzime citohroma P450, kao što su to antikonvulzivi (na primer, fenobarbiton, fenitoin, karbamazepin), anti-infektivni lekovi (na primer, rifampicini, rifabutin, nevirapin i efavirenz).

Ritonavir i nelfinavir, iako poznati kao jaki inhibitori, uprkos tome, pokazuju suprotan efekat izazivajući indukciju kada se koriste istovremeno sa steroidnim hormonima.

Biljni preparati koji sadrže kantaron (*Hypericum Perforatum*) mogu da indukuju metabolizam estrogena.

Klinički gledano, ubrzani metabolizam estrogena može da dovede do smanjenja efekta leka Ovestin i promena uterusnog profila krvarenja.

Tokom kliničkih studija sa kombinovanim režimom doziranja lekovima ombitasvir hidrat/paritaprevir hidrat/ritonavir sa ili bez dasabuvira, značajno učestalije je zabeleženo povećanje ALT vrednosti i to više od 5-ostruke vrednosti gornje granice normale (engl. *upper limit of normal*, ULN) kod žena koje su koristile lekove koji sadrže etinil estradiol. Kod žena koje su koristile druge estrogene, koji ne sadrže etinil estradiol, kao što su estradiol, estriol i konjugovane estrogene, stopa ALT povećanja je bila slična kao kod onih koje nisu primale estrogene. Međutim, zbog ograničenog broja ispitanica koje su uzimale ove druge estrogene, preporučuje se oprez pri istovremenoj primeni sa kombinovanom terapijom ombitasvir hidrat/paritaprevir hidrat/ritonavir sa ili bez dasabuvira (videti odeljak 4.4.).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

Lek Ovestin je namenjen jedino u terapiji kod žena u post-menopauzi (prirodno ili hirurški izazvano).

Trudnoća

Lek Ovestin nije indikovano za primenu tokom trudnoće. Ukoliko pacijentkinja zatrudni tokom primene leka Ovestin, terapiju je potrebno odmah obustaviti. Rezultati većine epidemioloških studija do danas relevantnih za slučajno izlaganje fetusa estrogenima nisu pokazali teratogeni ili fetotoksični efekat.

Dojenje

Lek Ovestin nije indikovano za primenu tokom dojenja. Estriol se izlučuje u majčino mleko i može da dovede do smanjenje produkcije mleka.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Dostupne informacije ne ukazuju da lek Ovestin deluje na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Na osnovu podataka iz literature i praćenja bezbednosti primene leka, sledeće neželjene reakcije su zabeležene:

Neželjene reakcije su navedene prema sistemima organa i učestalosti javljanja.

Klasa sistema organa	Neželjena reakcija
Poremećaj metabolizma i ishrane	Zadržavanje tečnosti
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Osećaj nelagodnosti i bol u dojkama Postmenopauzalno tačkasto krvarenje (videti odeljak 4.4) Vaginalni sekret
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Svrab i iritacija na mestu primene leka Simptomi slični gripu

Ove neželjene reakcije su obično prolazne, ali takođe mogu da budu i indikacija da se primenjuje prevelika doza.

Klasni efekti povezani sa sistemskom HST

Sledeći rizici se odnose na sistemske HST i manje se odnose na lek Ovestin, vagitorije za koji sistemska izloženost estriolu ostaje približno u normalnom postmenopauzalnom opsegu kada se primenjuje dva puta nedeljno.

Rizik za pojavu karcinoma dojke

- Kod žena koje su primale kombinovanu estrogen-progestagen terapiju duže od 5 godina zabeležen je do 2 puta veći rizik za pojavu karcinoma dojke.
- Svaki povećani rizik kod pacijentkinja koje su primale terapiju koja sadrži samo estrogen značajno je manji od rizika zabeleženog kod žena koje su primale kombinovanu estrogen-progestagen terapiju.
- Nivo rizika zavisi od dužine trajanja terapije (videti odeljak 4.4)
- Prikazani su rezultati najvećeg randomizovanog, placebo-kontrolisanog ispitivanja (WHI-studija) i rezultati najveće epidemiološke studije („*Million Women Study*“ - MWS)

Million Women Study (MWS) – Procenjeni dodatni rizik za nastanak karcinoma dojke nakon 5 godina korišćenja terapije

Raspon starosti (godine)	Dodatni slučajevi na 1000 osoba koje nikada nisu primale HST, tokom perioda od 5 godina*	Odnos rizika i 95%CI [#]	Dodatni slučajevi na 1000 osoba koje primaju HST, tokom perioda od 5 godina (95% CI)
HST samo estrogenom			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)

[#] Sveukupni odnos rizika. Odnos rizika nije konstantan, već se povećava sa povećanjem dužine primene leka.

*Preuzeto od osnovnih stopa incidence u razvijenim zemljama.

Napomena: Budući da se osnovna incidenca karcinoma dojke razlikuje od zemlje do zemlje EU, broj dodatnih slučajeva karcinoma dojke će se takođe proporcionalno promeniti

WHI studije u SAD – Dodatni rizik za nastanak karcinoma dojke nakon 5 godina korišćenja terapije

Raspon starosti (godine)	Incidenca na 1000 žena u grupi koja je primala placebo, tokom perioda od 5 godina	Odnos rizika i 95% CI	Dodatni slučajevi na 1000 osoba koje primaju HST, tokom perioda od 5 godina (95% CI)
CEE samo estrogenom			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6 - 0)*

*U WHI studiji na ženama koje nemaju uterus, nije zabeležen povećan rizik za nastanak karcinoma dojke.

Karcinom jajnika

Upotreba **sistemske** HST povezana je sa blago povećanim rizikom za pojavu karcinoma jajnika (videti odeljak 4.4).

Meta-analiza iz 52 epidemiološke studije pokazala je povećan rizik od karcinoma jajnika kod žena koje trenutno koriste sistemske HST u poređenju sa ženama koje nikada nisu koristile HST (RR 1,43; 95% CI 1,31-1,56). Za žene starosti od 50 do 54 godine koje 5 godina uzimaju HST, to rezultira sa oko 1 dodatim slučajem na 2000 žena koje su uzimale terapiju. Kod žena starosti od 50 do 54 godine koje ne uzimaju HST, oko 2 žene na 2000 će imati dijagnozu karcinoma jajnika u periodu od 5 godina.

Rizik za nastanak venske tromboembolije

Sistemska HST je povezana sa 1,3-3 puta povećanim relativnim rizikom za pojavu venske tromboembolije (VTE), tj. duboke venske tromboze ili plućne embolije. Pojava ovih događaja verovatnija je tokom prve godine primene HST (videti odeljak 4.4). Prikazani su rezultati WHI studija:

WHI studije – Dodatni rizik za pojavu VTE tokom 5 godina korišćenja terapije

Raspon starosti (godine)	Incidenca na 1000 žena u grupi koja je primala placebo, tokom perioda od 5 godina	Odnos rizika i 95% CI	Dodatni slučajevi na 1000 osoba koje primaju HST
Oralna terapija samo estrogenom*			
50-79	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3 - 10)

*Studija na ženama koje nemaju uterus.

Rizik za nastanak ishemijskog moždanog udara

- Primena **sistemske** HST je povezana sa do 1,5 puta povećanim relativnim rizikom za nastanak ishemijskog moždanog udara. Rizik za pojavu hemoragijskog moždanog udara se ne povećava tokom upotrebe HST.
- Ovaj relativni rizik ne zavisi od godina starosti ili dužine trajanja terapije, ali kako je osnovni rizik izrazito zavisn od godina starosti pacijenta, sveukupni rizik za nastanak moždanog udara kod žena koje koriste HST se povećava sa povećanjem godina starosti (videti odeljak 4.4).

Kombinovane WHI studije – Dodatni rizik za nastanak ishemijskog moždanog udara* nakon 5 godina korišćenja terapije

Raspon starosti (godine)	Incidenca na 1000 žena u grupi koja je primala placebo, tokom perioda od 5 godina	Odnos rizika i 95% CI	Dodatni slučajevi na 1000 osoba koje primaju HST tokom perioda od 5 godina
50-79	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1 - 5)

*Nije urađena diferencijacija između ishemijskog i hemoragijskog moždanog udara.

Prijavljene su i druge neželjene reakcije povezane sa **sistemskom** estrogen/progestagen terapijom:

- Benigne i maligne estrogen-zavisne neoplazme, npr. karcinom endometrijuma. Za više informacija videti odeljke 4.3 i 4.4.
- Oboljenja žučne kese
- Poremećaji kože i potkožnog tkiva: hloazma, multiformni eritem, nodozni eritem, vaskularna purpura
- Moguća demencija kod pacijenata preko 65 godina starosti (videti odeljak 4.4)

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Akutna toksičnost estriola kod životinja je veoma mala. Predoziranje lekom Ovestin nakon vaginalne primene je malo verovatno.. Međutim, u slučaju da se velike količine leka progutaju mogu se javiti mučnina, povraćanje i mogućnost hormonski stimulisanog krvarenja kod žena. Specifični antidot ne postoji. Ukoliko je potrebno, treba primeniti simptomatsko lečenje.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Prirodni i polusintetski estrogeni, monokomponentni

ATC šifra: G03CA04

Mehanizam dejstva

Lek Ovestin sadrži prirodni ženski hormon estriol. Za razliku od drugih estrogena, estriol ima kratko dejstvo. Estriol je zamena za gubitak produkcije estrogena. U slučaju vaginalne atrofije, vaginalno primenjen estriol dovodi do normalizacije urogenitalnog epitela i pomaže u obnavljanju normalne mikroflore i fiziološkog pH vagine.

Terapija vaginalnih simptoma deficijencije estrogena: Vaginalno primenjen estrogen ublažava simptome vaginalne atrofije usled deficijencije estrogena kod žena u postmenopauzi.

Podaci iz kliničkih ispitivanja

- Olakšanje vaginalnih simptoma postignuto je tokom prvih nedelja terapije.
- Samo retko je prijavljeno vaginalno krvarenje nakon terapije lekom Ovestin.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Intravaginalna primena estriola obezbeđuje optimalnu raspoloživost na mestu dejstva. Estriol se takođe resorbuje u sistemsku cirkulaciju, što se pokazuje naglim porastom koncentracije nekonjugovanog estriola u plazmi.

Distribucija

Maksimalne koncentracije u plazmi postižu se 1 do 2 sata nakon primene leka. Nakon vaginalne primene estriola u dozi od 0,5 mg, C_{max} iznosi oko 100 pikograma/mL, C_{min} je približno 25 pikograma/mL, a $C_{average}$ je približno 70 pikogramag/mL. Nakon 3 nedelje svakodnevne vaginalne primene estriola u dozi od 0,5 mg dolazi do smanjenja $C_{average}$ na 40 pikograma/mL.

U kliničkom ispitivanju, medijana koncentracija u plazmi izmerena 12 sati posle primene nakon 12 nedelja primene estriol krema bila je 8,5 pikograma/mL (interkvartilni raspon [engl. *interquartile range*, IQR], 3,3-24,3). Nakon medijane primene od 21 meseca (IQR, 9,2-38,4) tri puta nedeljno, medijana koncentracije estriola u serumu u hroničnoj grupi bila je 5,5 pikograma/mL (IQR, 1,9-10,2).

Biotransformacija

Približno 90% estriola je vezano za albumin. Za razliku od drugih estrogena, gotovo uopšte se ne vezuje za SHBG.

Metabolizam estriola se uglavnom sastoji od konjugacije i dekonjugacije u toku enterohepatične cirkulacije.

Eliminacija

Budući da je estriol krajnji metabolički produkt, uglavnom se izlučuje urinom u konjugovanom obliku. Samo mali deo ($\pm 2\%$) se izlučuje fecesom, uglavnom kao nekonjugovani estriol.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nema posebnih podataka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Čvrsta mast sa aditivima (makrogolcetostearil etar i glicerilricinoleat).

6.2. Inkompatibilnost

Nije poznata.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi od 2°C do 25°C. Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti i vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Ovestin vagitorije se pakuju u strip pakovanje od PVC / PE materijala.

Spoljnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 stripa sa po 5 vagitorija (ukupno 15 vagitorija) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

CLINRES FARMACIJA D.O.O BEOGRAD
Beogradskog bataljona 4, Beograd-Čukarica

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj prve dozvole: 3/2-10-8453

Broj poslednje obnove dozvole: 000457531 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 01.11.2001

Datum poslednje obnove dozvole: 29.04.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2024.