

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ovestin 500 mikrogrammi vaginaalsuposiidid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 vaginaalsuposiit sisaldab 500 mikrogrammi östriooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Vaginaalsuposiit.

Valged, torpeedokujulised vaginaalsuposiidid.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

- Östrogeenide puudusest tingitud atroofilise vaginiidi hormoonasendusravi.
- Tupeoperatsioonide eel- ja järelravi postmenopausis naistel.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ovestin on ainult östrogeeni sisaldav ravim, mida võib anda nii emakaga kui emakata naistele.

#### Annustamine

- Östrogeenide puudusest tingitud atroofilise vaginiidi ravi:

Ravi esimestel nädalatel 1 vaginaalsuposiit ööpäevas, sellele järgneb annuse järk-järguline vähendamine vastavalt nähtude leevenemisele, kuni saavutatakse alalhoidev annus (näteks 1 vaginaalsuposiit kaks korda nädalas).

- Tupeoperatsioonide eel- ja järelravi postmenopausis naistel:

1 vaginaalsuposiit ööpäevas 2 nädala vältel enne operatsiooni; 1 vaginaalsuposiit kaks korda nädalas 2 nädala vältel pärast operatsiooni.

Ununenud annus manustatakse niipea, kui see meenub, välja arvatud juhul, kui see meenub järgmise annuse manustamise päeval. Sel juhul jäetakse ununenud annus vahele ja järgmine annus manustatakse tavalisel ajal. Mitte kunagi ei manustata samal päeval kahte annust.

#### Manustamisviis

Ovestin vaginaalsuposiit manustatakse intravaginaalselt õhtul enne magamaminekut.

Postmenopausaalsete sümptomite ravi alustamiseks ja jätkamiseks peaks kasutama madalaimat toimivat annust lühima võimaliku aja jooksul (vt lõik 4.4).

Hormoonasendusravi (HAR) mittekasutatavatel naistel ja neil, kes lõpetavad pideva, kombineeritud HAR preparaadi kasutamise, võib Ovestin-ravi alustada suvalisel päeval. Naised, kes lõpetavad tsükli HAR skeemi, peavad alustama Ovestin-ravi üks nädal pärast tsükli lõppu.

### 4.3 Vastunäidustused

- Olemasolev, kahtlustatav või anamneesis rinnanäärme kasvaja

- Olemasolev või kahtlustatav östrogeensõltuv pahaloomuline tuumor (näiteks endomeetriumi kasvaja)
- Diagnoosimata tupeveritsus
- Ravimata endomeetriumi hüperplaasia
- Anamneesis või olemasolev venoosne trombemboolia (süvaveenide tromboos, kopsuarteri emboolia)
- Trombofiilne häire (näiteks C-valgu, S-valgu või antitrombiini puudulikkus, vt lõik 4.4)
- Aktiivne või hiljutine arterite trombemboolne haigus (näiteks südame isheemiatõbi, müokardiinfarkt)
- Äge maksahaigus või maksahaigus anamneesis, kui maksafunktsiooni testid ei ole normaliseerunud
- Ülitundlikkus toimeaine või lõigis 6.1 loetletud mis tahes abiainetes
- Porfüüria

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

- Postmenopausaalsete sümptomite raviks tohib HAR-i ordineerida ainult selliste sümptomite korral, mis halvendavad elukvaliteeti. Kõigil juhtudel tuleb vähemalt kord aastas hoolikalt hinnata võimaliku ohu ja loodetava kasu vahekorda ning HAR-i tohib jätkata ainult sel juhul, kui kasu ületab ohu.
- HAR-ga seotud ohtude tõendusmaterjal enneaegse menopausi ravimisel on piiratud. Kuna noorematel naistel on absoluutse ohu tase madal, võib nende puhul kasu/riski suhe olla soodsam kui vanematel naistel.

#### Meditsiiniline vaatlus/jälgimine

- Enne HAR-i alustamist või jätkamist tuleb koguda põhjalik isiklik ja perekonnaanamnees. Lähtuvalt sellest ning vastunäidustustest ja kasutamishoimatustest tuleb teostada füüsiline (sh vaagnasiseste organite ja rinnanäärme) läbivaatus. Ravi ajal soovitatakse läbi viia perioodilisi kontrolluuringuid, mille sagedus ja olemus kohandatakse individuaalselt igale naisele. Naistele tuleb selgitada, missugustest rinnanäärme muutustest nad peavad arsti või meditsiiniõde teavitama (vt allpool "Rinnanäärmevähk"). Uuringud, sh sobivate kuvamismeetodite kasutamine, näiteks mammograafia, tuleb läbi viia vastavalt kaasaegsetele sõeluuringu tavadele, mis on kohandatud individuaalse patsiendi kliinilistele vajadustele.

#### Jälgimist vajavad seisundid

- Patsienti tuleb hoolikalt jälgida, kui tal esinevad, on varem esinenud ja/või on raskenenud raseduse või eelneva hormoonravi ajal järgmised seisundid. Tuleb arvestada, et need seisundid võivad Ovestin-ravi ajal taastuda või süveneda:
  - leiomyoom (emaka fibroom) või endometriioos
  - trombemboolsete haiguste riskifaktorid (vt allpool)
  - östrogeensõltuvate tuumorite riskifaktorid – näiteks 1. astme pärilikkus rinnanäärmevähi suhtes
  - arteriaalne hüpertensioon
  - maksahaigused (näiteks maksa adenoom)
  - suhkruhaigus vaskulaarsete tüsistustega või ilma sapikivitõbi
  - migreen või (tugevad) peavalud
  - süsteemne *lupus erythematosus*
  - anamneesis endomeetriumi hüperplaasia (vt allpool)
  - epilepsia
  - bronhiaalastma
  - otoskleroos

#### Põhjused ravi koheseks lõpetamiseks:

Ravi tuleb lõpetada juhul, kui ilmneb vastunäidustus, samuti järgmistes olukordades:

- ikterus või maksafunktsiooni halvenemine

- vererõhu märkimisväärne tõus
- migrenoidsete peavalude taastumine
- rasedus

### Endomeetriumi hüperplaasia ja kartsinoom

Endomeetriumi stimulatsioon vältimiseks ei tohi ööpäevane annus ületada 1 manustamist (500 mikrogrammi östriooli) ning samuti ei tohi maksimaalset annust kasutada kauem kui mõned nädalad. Üks epidemioloogiline uuring on näidanud, et pikaajaline ravi suukaudse, kuid mitte vaginaalse östriooliga, võib suurendada endomeetriumi vähi riski. See risk on suurem vastavalt ravi pikenedamisele ning kaob ühe aasta jooksul pärast ravi lõppu. Riski suurenemine oli seotud peamiselt vähem invasiivsete ja kõrgel määral diferentseerunud kasvajatega. Tupeveritsust ravi ajal tuleb alati uurida. Patsienti tuleb teavitada, et ta pöörduks tupeveritsuse korral arsti poole.

### Rinnanäärmevähk

- Üldiselt on täheldatud, et östrogeeni-kollaskehahormooni kombineeritud HAR ja võib-olla ka ainult östrogeeni HAR-i kasutamisel naistel on suurem rinnanäärmevähi risk, mis sõltub HAR-i kasutamise kestvusest.

Östrogeeni-kollaskehahormooni kombineeritud ravi:

- Randomiseeritud platseebokontrolliga uuring (Naiste tervishoiu initsiatiivi uuring (*Women's Health Initiative*, WHI)) ja epidemioloogilised uuringud on püsivalt näidanud, et östrogeeni-kollaskehahormooni kombineeritud HAR-i kasutamisel naistel on suurem rinnanäärmevähi risk, mis ilmneb umbes 3 aasta möödudes (vt lõik 4.8).

Ainult östrogeeni ravi:

- WHI uuring ei näidanud rinnanäärmevähi suurenenud riski ainult östrogeeni HAR-i kasutamisel hüsterektomiaga naistel. Vaatlusuuringud on tavaliselt näidanud mõnevõrra suurenenud ohtu rinnanäärmevähi diagnoosimiseks, mis on tunduvalt madalam kui östrogeeni-kollaskehahormooni kombineeritud ravi kasutajatel (vt lõik 4.8).

Suurenenud risk ilmneb mõne kasutamisaasta jooksul, kuid langeb tavalisele tasemele mõni aasta (kõige rohkem viis) pärast ravi lõpetamist.

- HAR, eriti östrogeeni-kollaskehahormooni kombineeritud ravi, võib suurendada mammogrammil koe tihedust. See võib komplitseerida rinnanäärmevähi radioloogilist avastamist. Kliinilistes uuringutes täheldati, et östrioolravi saanud patsientidel oli mammogrammil koe tiheduse suurenemise tõenäosus väiksem kui neil, keda oli ravitud teiste östrogeenidega.
- Seni ei ole teada, kas Ovestiniga kaasneb samasugune risk. Populatsioonipõhises jälgimisuuringus (*case-control study*), milles vaadeldi 3345 invasiivse rinnanäärmevähiga naist ja 3454 kontrollisikut, selgus, et östriool, vastandina teistele östrogeenidele, ei ole seotud rinnanäärmevähi suurenenud riskiga. Siiski ei ole selle leiu kliiniline tähtsus seni teada. Seetõttu on oluline, et patsiendiga arutletaks rinnanäärmevähi haigestumise riski ning võrreldaks teadaoleva HAR-st tuleneva kasuga.

### Munasarjavähk

- Munasarjavähki esineb palju harvem kui rinnanäärmevähki. Munasarja vähi mõnevõrra suurenenud riski on seostatud ainult östrogeeni sisaldava HAR-preparaadi pikaajalise (vähemalt 5 kuni 10 aastat) kasutamisega (vt lõik 4.8). Mõned uuringud, sh WHI uuring, on näidanud, et kombineeritud HAR-i pikaajalisel kasutamisel on risk sama suur või mõnevõrra väiksem (vt lõik 4.8). Seni ei ole teada, kas nõrkade östrogeenide (näiteks Ovestini) pikaajalise kasutamisega kaasneb teistsugune risk kui ainult östrogeeni sisaldavate preparaate korral.

### Venoosne trombemboolia

- HAR-ga kaasneb venoosse trombemboolia (VTE), sh süvaveenide tromboosi või kopsuarteri trombemboolia, 1,3- kuni 3-kordne risk. Sellise juhtumi esinemine on kõige tõenäolisem HAR esimesel aastal (vt lõik 4.8). Need uuringud ei hõlmanud Ovestini ning andmete puudumise tõttu ei ole teada, kas Ovestiniga kaasneb samasugune risk.
- Patsientidel, kellel on trombofiilne häire, on suurem VTE risk, ja HAR võib seda riski suurendada. Seega on HAR nendel patsientidel vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

- VTE üldtunnustatud riskifaktoriteks on östrogeenide kasutamine, vanem iga, suurem operatsioon, pikaajaline liikumatus, ülekaalulisus (kehamassi indeks  $>30 \text{ kg/m}^2$ ), rasedus/sünnitusjärgne periood, süsteemne *lupus erythematosus* (SLE), ja vähk. Varikoossete veenide osatähtsuse kohta VTE arengus selge üksmeel puudub.

Nagu kõigi operatsioonijärgsete patsientide puhul, peab kaaluma profülaktiliste meetmete kasutamist, et ära hoida lõikusjärgset VTEd. Kui pikaajaline liikumatus järgneb plaanilisele operatsioonile, on soovitatav HAR 4 kuni 6 nädalat enne seda ajutiselt katkestada. Raviga ei tohi jätkata enne, kui naine on täielikult liikumisvõimeline.

- Kui Ovestini kasutatakse näidustusel “Tupeoperatsioonide eel- ja järelravi”, tuleb tähelepanu pöörata tromboosi profülaktikale.
- Naistel, kellel pole VTE esinenud isiklikus anamneesis, aga kelle esimese astme sugulasel on anamneesis tromboos noores eas, võib kaaluda sõeluuringu kasutamist pärast hoolikat nõustamist selle piirangutest (sõeluuringu käigus avastatakse ainult osa trombofiilsetest häiretest. Kui avastatakse trombofiilne häire, mis segregeerub koos mõnel perekonnaliikmel olnud tromboosiga, või kui häire on raske (näiteks antitrombiini, S-valgu või C-valgu puudulikkus, või mitu häiret korraga), on HAR vastunäidustatud.
- Antikoagulaativset ravi saavatel naistel tuleb HAR-preparaatide kasutamisest tulenevat kasu ja võimalikku riski hoolikalt kaaluda.
- VTE arenemisel pärast ravi alustamist tuleb ravim ära jätta. Patsientidel tuleb paluda koheselt arsti poole pöörduda, kui nad märkavad endal võimalikke trombemboolia sümptomeid (näiteks jalavalu ja turse, järsku tekkinud valu rinnus, düspnoe).

### Südame isheemiatõbi

Randomiseeritud kontrollitud uuringud ei ole andnud mingeid tõendeid südameinfarkti ärahoidmise kohta östrogeeni-kollaskehahormooni kombineeritud HAR-i või ainult östrogeeni HAR-i saanud naistel, kellel on või ei ole olemasolevat südame isheemiatõbe.

### Östrogeeni-kollaskehahormooni kombineeritud ravi

Südame isheemiatõve suhteline risk östrogeeni-kollaskehahormooni kombineeritud HAR-i kasutamise ajal suureneb mõnevõrra. Kuna südame isheemiatõve algne absoluutne risk sõltub oluliselt vanusest, on südame isheemiatõve lisajuhtude arv östrogeeni-kollaskehahormooni kasutavate, menopausile lähenevate tervete naiste seas väga madal, kuid vanemas eas see tõuseb.

Ainult östrogeeni ravi:

Randomiseeritud kontrollitud uuringu andmed ei näidanud südame isheemiatõve suurenenud riski ainult östrogeeni ravi saavatel hüsterektomiaga naistel.

### Ajuinfarkt

- Östrogeeni-kollaskehahormooni kombineeritud ravi ja ainult östrogeeni ravi seostatakse isheemilise ajuinsuldi riski kuni 1,5-kordse suurenemisega. Suhteline risk ei muutu vanusega või menopausi algusest möödunud ajaga. Siiski, kuna isheemilise ajuinsuldi algne risk sõltub oluliselt vanusest, suureneb vanusega üldine isheemilise ajuinsuldi risk HAR-i kasutavate naiste seas (vt lõik 4.8).

### Muud seisundid

- Kuna östrogeenid võivad põhjustada vedelikupeetust, siis tuleb südame või neeru funktsioonihäirega patsiente hoolikalt jälgida.
- Östriool on nõrk gonadotropiini inhibiitor, mis ei oma muid märkimisväärsed toimeid endokriinsüsteemile.
- HAR ei paranda kognitiivset funktsiooni. On teatav kinnitus selle kohta, et naistel, kes alustavad püsiva kombineeritud HAR-i või ainult östrogeeni HAR-i kasutamist hiljem kui 65-aastaselt, esineb arvatava dementsuse suurenenud risk.
- Ovestin ei ole rasestumisvastane vahend.

#### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kliinilises praktikas ei ole teatatud Ovestini ja teiste ravimite koostoimetest. Vaatamata piiratud andmetele, võivad Ovestini ja teiste ravimite vahel esineda koostoimed. Kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutamisel on kirjeldatud järgmisi koostoimeid, ning see võib kehtida ka Ovestini puhul.

Östrogeenide metabolism võib suurenedada, kui samal ajal kasutada ravimeid metaboliseerivate ensüümide, eriti tsütokroom P450 ensüümide indutseerijaid nagu antikonvulsandid (näiteks fenobarbitaal, fenütoiin, karbamasepiin) ja infektsioonivastased ained (näiteks rifampitsiin, rifabutiin, nevirapiin, efavirens).

Ritonaviir ja nelfinaviir, mida tuntakse küll tugevate inhibiitoritena, avaldavad steroidhormoonidega samaaegsel kasutamisel vastupidiselt indutseerivaid omadusi.

Ravimtaime liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavad preparaadid võivad indutseerida östrogeenide metabolismi.

Östrogeenide metabolismi suurenemine võib kliiniliselt avalduda toime vähenemises ja menstruaalveritsuse profiili muutuses.

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

##### Fertiilsus

Ovestin on mõeldud ainult postmenopausis (nii loomulikult teel avaldunud kui kirurgiliselt esile kutsutud) naiste raviks.

##### Rasedus

Ovestin ei ole raseduse ajal näidustatud. Juhul kui rasedumine toimub Ovestin-ravi ajal, tuleb ravi kohe lõpetada. Enamiku tänaseni läbiviidud epidemioloogiliste uuringute tulemused seoses östrogeenide mittetahtliku mõjuga lootele ei ole näidanud mingeid teratogeenseid ega fetotoksilisi toimeid.

##### Imetamine

Ovestin ei ole imetamise ajal näidustatud. Östriool eritub rinnapiima ja võib vähendada piima produktsiooni.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Puudub teave, mis näitaks, et Ovestin mõjutab patsiendi autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Kirjanduses ja ohutusjärelvalve uuringutes on tuvastatud järgmisi kõrvaltoimeid:

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed*
Ainevahetus- ja toitumishäired	Vedelikupeetus
Seedetrakti häired	Iiveldus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Ebamugavustunne ja valu rindades Menopausijärgne veritsus Eritis emakakaelast
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Manustamiskoha ärritus ja sügelus

\*MedDRA versioon 15.1

Need kõrvaltoimed on tavaliselt mööduvad, kuid võivad osutada ka liiga suurele annusele.

Muid kõrvaltoimeid on registreeritud östrogeeni/kollaskehahormooni ravi korral:

- Hea- ja pahaloomulised östrogeensõltuvad kasvaja, näiteks endomeetriumi vähk. Täiendavat informatsiooni vt lõik 4.3 ja 4.4.
- Müokardiinfarkt ja ajuinfarkt
- Sapipõiehaigus
- Naha ja nahaaluskoe kahjustused: kloasimid, multiformne erüteem, sõlmeline erüteem, vaskulaarne purpur
- Võimalik dementsus üle 65-aastastel (vt lõik 4.4)

#### Rinnavähi risk

- Uuringud on näidanud, et üle 5 aasta östrogeeni-kollaskehahormooni kombineeritud ravi saanud naiste seas on rinnavähi risk kuni 2 korda suurem.
- Ainult östrogeeni ravi kasutajatel on igasugune suurenenud risk tunduvalt väiksem kui östrogeeni-kollaskehahormooni kombineeritud ravi kasutajatel.
- Riski suurus sõltub ravi kestusest (vt lõik 4.4).
- Suurima randomiseeritud platseebokontrolliga uuringu (WHI uuring) ja suurima epidemioloogilise uuringu (Miljoni naise uuring (*Million Women Study*, MWS)) tulemused on esitatud allpool.

#### **Miljoni naise uuring – rinnavähi hinnanguline täiendav risk pärast 5 aasta pikkust ravi kasutamist**

Vanusevahemik (aastates)	Lisajuhud 1000 varem mitte HAR kasutanu kohta pärast 5 aastat kestnud ravi*	Riskikoeffitsient#	Lisajuhud 1000 HAR kasutanu kohta pärast 5 aastat kestnud ravi (95% CI ( <i>Confidence Interval</i> , usaldusvahemik))
<b>Ainult östrogeeni HAR</b>			
50 – 65	9 – 12	1,2	1 – 2 (0 – 3)
<b>Östrogeeni-kollaskehahormooni kombineeritud HAR</b>			
50 – 65	9 – 12	1,7	6 (5 – 7)

# Üldine riskikoeffitsient. Riskikoeffitsient ei ole püsiv, vaid suureneb ravi kestuse pikenedes.

\* Lähtuvalt algsest esinemismäärast arenenud maades.

#### **WHI uuringud USA-s – rinnavähi täiendav risk pärast 5 aasta pikkust ravi kasutamist**

Vanusevahemik (aastates)	Esinemus 1000 naise kohta platseebo rühmas pärast 5 aastat kestnud ravi	Riskikoeffitsient ja 95% CI	Lisajuhud 1000 HAR kasutanu kohta pärast 5 aastat kestnud ravi (95% CI)
<b>Ainult östrogeen (CEE)</b>			
50 – 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
<b>Östrogeen-kollaskehahormoon (CEE + MPA) #</b>			
50 – 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

# Kui uuriti naisi, kes ei olnud enne uuringut HAR kasutanud, ei ilmnenud esimese 5 ravivaasta jooksul riski suurenemist: pärast 5 aastat oli risk suurem kui mittekasutajate seas.

\* WHI uuring eemaldatud emakaga naiste kohta, kellel ei esinenud rinnavähi riski suurenemist.

- Munasarja vähk

Munasarja vähi mõnevõrra suurenenud riski on seostatud ainult östrogeeni HAR ja östrogeeni-kollaskehahormooni kombineeritud HAR-i pikaajalise kasutamisega. Miljoni naise uuringus oli 5 aastat kestnud HAR korral 1 lisajuht 2500 kasutaja kohta.

- Venoosse trombemboolia risk

HAR-ga kaasneb venoosse trombemboolia (VTE), sh süvaveenide tromboosi või kopsuarteri trombemboolia, 1,3- kuni 3-kordne suhteline risk. Sellise juhtumi esinemine on kõige tõenäolisem HAR esimesel aastal (vt lõik 4.4). WHI uuringute tulemused on esitatud allpool:

## WHI uuringud – VTE täiendav risk pärast 5 aasta pikkust ravi kasutamist

Vanusevahemik (aastates)	Esinemus 1000 naise kohta platseebo rühmas pärast 5 aastat kestnud ravi	Riskikoeffitsient ja 95% CI	Lisajuhud 1000 HAR kasutanu kohta
<b>Ainult östrogeen, suukaudne*</b>			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
<b>Östrogeen-kollaskehahormoon, suukaudne</b>			
50 – 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

\* Uuring eemaldatud emakaga naiste kohta.

- Südame isheemiatõve risk

Südame isheemiatõve risk on mõnevõrra suurem üle 60-aastastel östrogeeni-kollaskehahormooni kombineeritud HAR kasutajatel (vt lõik 4.4).

- Ajuinfarkti risk

Östrogeeni-kollaskehahormooni kombineeritud ravi ja ainult östrogeeni ravi seostatakse isheemilise ajuinsuldi riski kuni 1,5-kordse suurenemisega. Hemorraagilise insuldi risk ei suurene HAR-i kasutamisel.

See suhteline risk ei sõltu vanusest ega ravi kestusest, aga kuna algne risk sõltub oluliselt vanusest, suureneb vanusega üldine isheemilise ajuinsuldi risk HAR-i kasutavate naiste seas, vt lõik 4.4.

## Ühendatud WHI uuringud – ajuinfarkti\* täiendav risk pärast 5 aasta pikkust ravi kasutamist

Vanusevahemik (aastates)	Esinemus 1000 naise kohta platseebo rühmas pärast 5 aastat kestnud ravi	Riskikoeffitsient ja 95% CI	Lisajuhud 1000 HAR kasutanu kohta
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

\* Isheemilist ja hemorraagilist insulti ei eristatud.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Östriooli äge toksilisus on loomadel väga madal. Ovestini üleannustamine vaginaalse manustamise korral on ebatõenäoline. Juhul kui on manustatud suuri koguseid, võivad esineda iiveldus, oksendamine ja võimalik on vereeritus. Spetsiifilist antidooti ei ole, vajaduse korral võib rakendada sümptomaatilist ravi.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: looduslikud ja poolsünteetilised östrogeenid, ATC-kood: G03CA04

#### Toimemehhanism

Ovestin sisaldab looduslikku naissuguhormooni östriooli. Erinevalt teistest östrogeenidest on östriool lühikese toimeajaga, kuna poolväärtusaeg endomeetriumi rakkude tuumades on lühike. See asendab östrogeeni produktsiooni lakkamist menopausis naistel ning leevendab menopausi sümptomeid. Östriool on eriti efektiivne urogenitaalsete kaebuste raviks. Alumise urogenitaaltrakti atroofia korral

indutseerib östriool urogenitaalse epiteeli normaliseerumise ja aitab taastada tupe normaalse mikrofloora ja füsioloogilise pH. Selle tulemusena suureneb urogenitaalsete epiteelirakkude vastupanuvõime infektsioonidele ja põletikele, vähendades samal ajal vaginaalvaevusi nagu düspareunia, kuivus, sügelus, tupe ja kuseteede infektsioonid, miktsioonihäired ja kerge uriinipidamatus.

#### Informatsioon kliinilistest uuringutest

- Vaginaalsed sümptomid leevenesid ravi esimeste nädalate jooksul.
- Ainult harva on täheldatud tupeveritsust pärast ravi Ovestiniga.

### **5.2. Farmakokineetilised omadused**

#### Imendumine

Östriooli intravaginaalne manustamine tagab optimaalse saadavuse toimekohas. Östriool imendub ka üldvereringesse, nagu näitab konjugeerimata östriooli kontsentratsiooni kiire tõus vereplasmas.

#### Jaotumine

Konjugeerimata östriooli maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas saabub 1...2 tunni jooksul pärast manustamist. Pärast 500 mikrogrammi östriooli vaginaalset manustamist on  $C_{max}$  ligikaudu 100 pg/ml,  $C_{min}$  ligikaudu 25 pg/ml ja  $C_{keskmine}$  ligikaudu 70 pg/ml. Pärast kolmenädalast 500 mikrogrammi östriooli igapäevast manustamist on  $C_{keskmine}$  vähenenud kuni 40 pg/ml.

#### Biotransformatsioon

Peaaegu kogu östriool (90%) seotakse plasma albumiiniga ja erinevalt teistest östrogenidest seotakse väga vähe suguhormoone siduva globuliiniga. Östriooli metabolism koosneb peamiselt konjugatsioonist ja dekonjugatsioonist enterohepaatilise tsirkulatsiooni käigus.

#### Eritumine

Östriool, metabolismi lõpp-produkt, eritub konjugeeritud vormina peamiselt uriini kaudu. Väike osa (2%) eritatakse väljaheidetega, peamiselt konjugeerimata östrioolina.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Olulised üksikasjad puuduvad.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Tahke rasv.

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**



Ovestin vaginaalsuposiidid on pakitud polüvinüülkloriidist (PVC-PE) valmistatud blistritesse. Igas blistris on 5 vaginaalsuposiiti. Blistrid on pakitud pappkarpidesse.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

#### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Aspen Pharma Trading Limited,  
3016 Lake Drive,  
Citywest Business Campus,  
Dublin 24,  
Iirimaa

#### **8. MÜÜGILOA NUMBER**

255299

#### **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

9.04.1999/ 31.03.2014

#### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud detsembris 2014