

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ovestin

1 mg/g vaginálny krém

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý gram krému obsahuje 1 mg estriolu.

Pomocné látky so známym účinkom:

1 g krému obsahuje 36,7 mg cetylalkoholu a 88,4 mg stearylalkoholu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Vaginálny krém.

Homogénna jemná biela až takmer biela hmota krémovitej konzistencie.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Liečba vaginálnych príznakov z nedostatku estrogénu:
 - Liečba príznakov vaginálnej atrofie spôsobenej nedostatkom estrogénu u žien po menopauze.
- Predoperačná a pooperačná liečba žien po menopauze podrobujúcich sa chirurgickému výkonu v oblasti vagíny.
- Diagnostická pomôcka pri nejednoznačnom atrofickom cervikálnom stere.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Ovestin je liek, ktorý obsahuje len estrogén, ktorý sa môže podávať ženám s maternicou alebo bez nej.

Dávkovanie

- Na liečbu atrofie spodnej časti urogenitálneho traktu:
1 aplikácia denne počas prvých týždňov (maximálne 4 týždne), následne postupné znižovanie v závislosti od ústupu príznakov až po dosiahnutie udržiavacej dávky (napr. 1 aplikácia 2-krát týždenne).
- Na predoperačnú a pooperačnú liečbu žien po menopauze podrobujúcich sa chirurgickému výkonu v oblasti vagíny:
1 aplikácia denne počas 2 týždňov pred zákrokom; 1 aplikácia 2-krát týždenne počas 2 týždňov po zákroku.
- Ako diagnostická pomôcka pri nejednoznačnom atrofickom cervikálnom stere:
1 aplikácia každý druhý deň počas týždňa pred odberom ďalšieho steru.

Vynechaná dávka sa má podať hneď, len čo si pacientka spomenie, ak už nenastal deň, keď sa má podať ďalšia dávka. V takom prípade sa má vynechaná dávka preskočiť a pokračovať v normálnej dávkovacej schéme. Nikdy sa v ten istý deň nesmú aplikovať dve dávky.

Na začatie a pokračovanie v liečbe postmenopauzálnych symptómov sa má použiť najnižšia účinná dávka na čo najkratšie trvanie liečby (pozri tiež časť 4.4).

Pri vaginálnom kréme Ovestin zostáva systémová expozícia estrogénu v normálnom postmenopauzálnom rozmedzí, keď sa používa dvakrát týždenne, preto sa pridanie gestagénu neodporúča (pozri však časť 4.4).

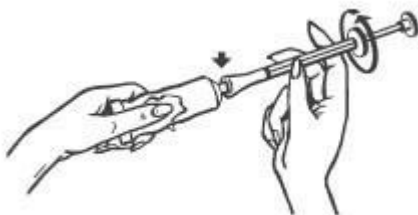
U žien, ktoré neužívajú hormonálnu substitučnú liečbu (*hormone replacement therapy*, HRT) alebo u žien, ktoré prechádzajú z lieku kontinuálnej kombinovanej HRT, môže liečba Ovestinom začať v ktorýkoľvek deň. Ženy, ktoré prechádzajú z cyklického HRT režimu, majú začať liečbu Ovestinom jeden týždeň po dokončení cyklu.

Spôsob podávania

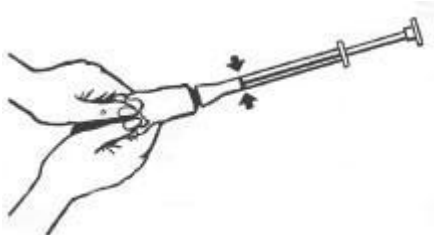
Ovestin krém sa má aplikovať intravaginálne večer pred spaním pomocou kalibrovaného aplikátora. 1 aplikácia (aplikátor naplnený po vyznačený krúžok) obsahuje 0,5 g krému Ovestin, čomu zodpovedá 0,5 mg estriolu.

Návod na použitie pre pacientku:

1. Odstráňte uzáver z tuby, obráťte ho a ostrý hrot použite na otvorenie tuby.
2. Naskrutkujte koniec aplikátora na otvor tuby. Uistite sa, že je piest úplne nasadený na valec.

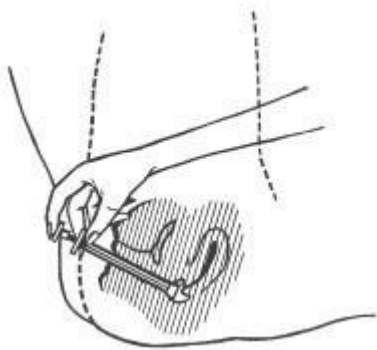


3. Pomaly stlačte obsah tuby a naplňajte aplikátor krémom, kým sa piest nezastaví (pri červenom krúžku, pozri šípky na obrázku nižšie).



4. Odskrutkujte aplikátor z tuby a na tubu opäť nasad'ite uzáver.
5. Pred aplikáciou krému si ľahnite na chrbát a zaved'te koniec aplikátora hlboko do pošvy.

6. Pomaly stláčajte piest až na doraz, kým sa aplikátor nevyprázdni.



7. Po použití vytiahnite piest z valca za hranicu odporu a obe súčasti umyte v teplej mydlovej vode. Nepoužívajte saponáty. Následne dôkladne opláchnite. APLIKÁTOR NIKDY NEVKLADAJTE DO HORÚCEJ ALEBO VRIACEJ VODY.
8. Aplikátor sa môže opäť poskladať úplným nasadením piestu na valec za hranicu, pri ktorej sa pociťuje odpor.

Ak je tuba prázdna, aplikátor zlikvidujte.

4.3 Kontraindikácie

- Známy, prekonaný alebo suspektný karcinóm prsníka.
- Známe alebo suspektné estrogén-dependentné malígne tumory (napr. karcinóm endometria).
- Diagnosticky neobjasnené vaginálne krvácanie.
- Neliečená hyperplázia endometria.
- Predchádzajúci alebo súčasný venóznym tromboembolizmus (hlboká venózna trombóza, pľúcna embólia).
- Známe trombofilické poruchy (napr. nedostatok proteínu C, proteínu S alebo antitrombínu, pozri časť 4.4).
- Aktívne arteriálne tromboembolické ochorenie alebo arteriálne tromboembolické ochorenie v nedávnej minulosti (napr. angina pectoris, infarkt myokardu).
- Akútna hepatopatia alebo hepatopatia v anamnéze, pokiaľ výsledky testov funkcie pečene nie sú v norme.
- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Porfýria.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

- Na liečbu postmenopauzálnych symptómov sa má HRT začať iba pri tých symptómoch, ktoré nežiaduco ovplyvňujú kvalitu života. Vo všetkých prípadoch sa majú najmenej raz ročne starostlivo posúdiť riziká a prínosy a v HRT sa má pokračovať iba vtedy, ak prínos preváži riziko.
- Dôkazy týkajúce sa rizík spojených s HRT v liečbe predčasnej menopauzy sú obmedzené. V dôsledku nízkeho stupňa absolútneho rizika u mladších žien môže byť však rovnováha prínosov a rizík u týchto žien priaznivejšia ako u starších žien.

Lekárske vyšetrenia/sledovanie pacientky

- Pred začatím alebo obnovením HRT sa má urobiť kompletná osobná a rodinná anamnéza pacientky. Lekárske vyšetrenia (vrátane panvy a prsníkov) sa majú zamerať okrem anamnézy aj na kontraindikácie a upozornenia. Počas liečby sa odporúča prispôsobiť frekvenciu a povahu prehliadok individuálne u každej ženy. Ženy treba poučiť, o akých zmenách v prsníkoch majú informovať svojho lekára (pozri nižšie časť „Karcinóm prsníka“). Vyšetrenia, vrátane

príslušných zobrazovacích nástrojov, napr. mamografie, sa majú vykonávať so v súčasnosti akceptovanými skriningovými postupmi individuálne prispôbenými klinickým potrebám ženy.

Ochorenia vyžadujúce si dohľad

- Pacientky sa majú starostlivo sledovať, ak je prítomné niektoré z nasledujúcich ochorení, ak sa prejavilo predtým a/alebo ak sa zhoršilo počas gravidity alebo predchádzajúcej hormonálnej liečby. Je potrebné vziať do úvahy, že tieto ochorenia sa počas liečby Ovestinom môžu znova objaviť alebo zhoršiť, najmä:
 - leiomyóm (uterinné fibroidy) alebo endometrióza,
 - rizikové faktory pre vznik tromboembolických ochorení (pozri nižšie),
 - rizikové faktory pre vznik estrogén-dependentných tumorov, napr. 1. stupeň heredity karcinómu prsníka,
 - hypertenzia,
 - hepatopatia (napr. adenóm pečene),
 - diabetes mellitus s vaskulárnymi komplikáciami alebo bez nich,
 - cholelitiáza,
 - migréna alebo (ťažká) bolesť hlavy,
 - systémový lupus erythematosus (SLE),
 - hyperplázia endometria v anamnéze (pozri nižšie),
 - epilepsia,
 - astma,
 - otoskleróza.

Dôvody na okamžité ukončenie liečby:

Liečba sa má vysadiť v prípade zistenia kontraindikácií a v nasledujúcich prípadoch:

- ikterus alebo zhoršenie funkcie pečene,
- výrazné zvýšenie krvného tlaku,
- nový nástup bolesti hlavy migrénového typu,
- gravidita.

Hyperplázia a karcinóm endometria

- U žien s intaktnou maternicou sa riziko hyperplázie a karcinómu endometria zvyšuje, keď sa systémové estrogény podávajú samostatne dlhšiu dobu.
- Pri Ovestine zostáva systémová expozícia estrogénu v normálnom postmenopauzálnom rozmedzí, ak sa používa dvakrát týždenne, preto sa neodporúča pridávať gestagén.
- Bezpečnosť pre endometrium pri dlhodobom (viac ako jeden rok) alebo opakovanom lokálnom vaginálnom podávaní estrogénu nie je istá. Preto, ak sa liečba opakuje, má sa prehodnotiť aspoň raz ročne.
- Neobmedzená estrogénová stimulácia môže viesť k premalígnej alebo malígnej transformácii v reziduálnom ložisku endometriózy. Preto sa odporúča zvýšená opatrnosť pri použití tohto lieku u žien, ktoré podstúpili hysterektómiu z dôvodu endometriózy, najmä ak je známe, že majú reziduálnu endometriózu.
- Ak sa kedykoľvek počas liečby objaví špinenie alebo krvácanie, je potrebné zistiť príčinu. Vyšetrenie môže zahŕňať aj biopsiu endometria kvôli vylúčeniu malignity endometria.

Z dôvodu prevencie stimulácie endometria nemá denná dávka prekročiť 1 aplikáciu (0,5 mg estriolu) a táto maximálna dávka sa tiež nemá podávať dlhšie než niekoľko týždňov (maximálne 4 týždne). Jedna epidemiologická štúdia preukázala, že dlhodobá liečba nízkymi perorálnymi dávkami estriolu, no nie vaginálne podávaný estriol, môže zvýšiť riziko karcinómu endometria. Toto riziko sa zvyšuje s dĺžkou liečby a vymizne počas jedného roka po ukončení liečby. Zvýšené riziko sa týkalo prevažne menej invazívnych a vysoko diferencovaných tumorov.

Nasledovné riziká sa spájajú so **systémovou** HRT a v menšom rozsahu sa vzťahujú na lieky s obsahom estrogénov na vaginálne použitie, u ktorých zostáva systémová expozícia estrogénu

v normálnom postmenopauzálnom rozmedzí, keď sa používajú dvakrát týždenne. Je ich však potrebné zohľadniť v prípade dlhodobého alebo opakovaného používania tohto lieku.

Rakovina prsníka

Z epidemiologických dôkazov z rozsiahlej metaanalýzy nevyplýva zvýšenie rizika rakoviny prsníka u žien bez rakoviny prsníka v anamnéze, ktoré používajú vaginálne podávané estrogény v nízkej dávke. Nie je známe, či vaginálne estrogény v nízkej dávke stimulujú opätovný výskyt rakoviny prsníka.

HRT, najmä kombinovaná estrogén-gestagénová liečba, zvyšuje denzitu mamografických snímok, čo môže nepriaznivo skomplikovať rádiologickú detekciu karcinómu prsníka. V klinických štúdiách sa zaznamenalo, že pravdepodobnosť vývoja zvýšenej mamografickej denzity bol nižší u osôb liečených estriolom ako u osôb liečených inými estrogénmi.

Nie je známe, či Ovestin predstavuje rovnaké riziko. V niekoľkých populačných štúdiách prípadov a kontrol (*population-based case-control studies*) sa pri estriole na rozdiel od iných estrogénov nezistila súvislosť so zvýšeným rizikom karcinómu prsníka. Klinické dôsledky týchto zistení sú však doteraz neznáme. Preto je dôležité, aby sa s pacientkou prekonzultovalo riziko diagnózy karcinómu prsníka a zvážilo sa oproti známym prínosom HRT.

Karcinóm ovárií

Karcinóm ovárií je oveľa zriedkavejší ako karcinóm prsníka.

Epidemiologický dôkaz z rozsiahlej metaanalýzy naznačuje mierne zvýšené riziko u žien používajúcich samotnú estrogénovú **systémovú** HRT, ktoré sa prejaví do 5 rokov používania a po ukončení liečby sa postupne znižuje.

Venózne tromboembolizmus

- **Systémová** HRT súvisí s 1,3- až 3-násobným rizikom vzniku venózneho tromboembolizmu (VTE), t.j. s hlbokými venóznymi trombózami alebo pľúcnou embóliou. Výskyt takých udalostí je pravdepodobnejší v prvom roku HRT ako neskôr (pozri časť 4.8).
- Pacientky so známymi trombofilickými stavmi majú zvýšené riziko VTE a HRT môže toto riziko ešte zvyšovať. HRT je preto kontraindikovaná u týchto pacientok (pozri časť 4.3).
- Všeobecne uznávané rizikové faktory VTE zahŕňajú používanie estrogénov, vyšší vek, veľké chirurgické zákroky, predĺženú imobilizáciu, obezitu (BMI > 30 kg/m²), obdobie gravidity/po pôrode, systémový lupus erythematosus (SLE) a rakovinu. Nie sú zhodné názory na možnú úlohu kľúčových žíl pri vzniku VTE.
- Ako u všetkých pacientok po operácii, treba zvážiť profylaktické opatrenia na prevenciu vzniku VTE po operácii. Ak po plánovanej operácii nasleduje predĺžená imobilizácia, odporúča sa dočasné prerušenie používania HRT 4 až 6 týždňov pred operáciou. Liečba sa nemá obnoviť, pokiaľ žena nie je úplne mobilná.
- Ak sa Ovestin používa na indikáciu „predoperačná a pooperačná liečba ...“, má sa zvážiť profylaktická liečba proti trombóze.
- Ženám bez osobnej anamnézy VTE, ale s prvostupňovým príbuzným s anamnézou trombózy v mladom veku sa môže ponúknuť skrining po dôkladnom poradenstve ohľadom jeho obmedzení (skrining identifikuje len časť trombofilických porúch). Ak je zistená trombofilická porucha, ktorá sa spája s trombózou u rodinných príslušníkov alebo ak je porucha „závažná“ (napr. nedostatok antitrombínu, proteínu S alebo proteínu C alebo kombinácia porúch), HRT je kontraindikovaná.
- U žien, ktoré sú už na chronickej antikoagulačnej liečbe, sa vyžaduje starostlivé posúdenie prínosu a rizika používania HRT.
- Ak sa VTE vyvinie po začatí liečby, liek sa má vysadiť. Pacientkam sa má oznámiť, aby okamžite vyhľadali lekára, pokiaľ si všimnú možné symptómy tromboembolizmu (napr. bolestivé opuchnutie nôh, náhlu bolesť v hrudníku, dyspnoe).

Ischemická choroba srdca (ICHS)

Liečba samotným estrogénom

Randomizované kontrolované údaje nezistili zvýšené riziko ICHS u žien po hysterektómii užívajúcich samotnú **systémovú** estrogénovú liečbu.

Ischemická cievna mozgová príhoda

- **Systémová** liečba samotným estrogénom sa spája s viac ako 1,5-násobným zvýšením rizika ischemickej cievnej mozgovej príhody. Relatívne riziko sa nemení vekom alebo obdobím po menopauze. Keďže je však východiskové riziko cievnej mozgovej príhody silne závislé od veku, celkové riziko cievnej mozgovej príhody u žien, ktoré používajú HRT, sa zvýši vekom (pozri časť 4.8).

Iné ochorenia

- Estrogény môžu spôsobiť retenciu tekutín, a preto treba pozorne sledovať pacientky s kardiálnymi alebo renálnymi dysfunkciami.
- Ženy so známou hypertriglyceridémiou v krvi sa majú počas estrogénovej substitúcie alebo hormonálnej substitučnej liečby starostlivo sledovať, pretože za týchto podmienok boli počas liečby estrogénmi hlásené zriedkavé prípady vysokého zvýšenia triglyceridov v plazme vedúce k pankreatitíde.
- Exogénne estrogény môžu vyvolať alebo zhoršiť príznaky dedičného alebo získaného angioedému. Estrogény zvyšujú hladinu globulínu viažuceho tyroxín (TBG), čo vedie k zvýšeniu hladiny cirkulujúcich celkových hormónov štítnej žľazy, ako sa zistilo na základe meraní hladín jódu viazaného na proteín (PBI), hladín T4 (stĺpcovou analýzou alebo rádioimunoanalýzou) alebo hladín T3 (radioimunoanalýzou). Znižuje sa vychytávanie T3 živicou (test T3 resin uptake), čo odráža zvýšenú hladinu TBG. Koncentrácie voľného T4 a T3 sú nezmenené. V sére môžu byť zvýšené hladiny iných väzobných proteínov, t.j. globulínu viažuceho kortikoidy (CBG) vedúce k zvýšeniu hladiny cirkulujúcich kortikosteroidov a globulínu viažuceho pohlavné hormóny (SHBG) vedúce k zvýšeniu hladiny pohlavných hormónov. Koncentrácie voľných alebo biologicky aktívnych hormónov sú nezmenené. Môžu byť zvýšené hladiny iných plazmatických proteínov (substrát systému angiotenzín/renín, alfa-1-antitrypsín, ceruloplazmín).
- Používanie HRT nezlepšuje kognitívne funkcie. Existujú dôkazy zvýšeného rizika pravdepodobnej demencie u žien, ktoré začínajú s kontinuálnou kombinovanou alebo samotnou estrogénovou HRT po 65. roku života.
- Ovestin nie je určený na užívanie ako antikoncepcia.

Súbežné užívanie liekov proti hepatitíde typu C

U osôb ženského pohlavia užívajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol sa počas klinických štúdií s režimom kombinácie liečiv ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirom alebo bez neho významne častejšie pozorovalo zvýšenie hladiny ALT na viac ako 5-násobok hornej hranice normálu (*upper limit of normal*, ULN). U žien užívajúcich iné estrogény ako je etinylestradiol, ako sú estradiol, estriol a konjugované estrogény, bola rýchlosť zvýšenia hladiny ALT podobná tým, ktoré nedostávajú žiadne estrogény. Vzhľadom však na obmedzený počet osôb užívajúcich tieto iné estrogény, je zvýšená opatrnosť potrebná pri súbežnom podávaní liečiv v režime kombinácie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirom alebo bez neho. (Pozri časť 4.5.)

Ovestin krém obsahuje cetylalkohol a stearylalkohol. Môže vyvolať miestne kožné reakcie (napr. kontaktnú dermatitídu).

4.5 Liekové a iné interakcie

Z dôvodu vaginálneho používania a minimálnej systémovej absorpcie je výskyt akýchkoľvek klinicky relevantných liekových interakcií v prípade Ovestinu nepravdepodobný. Je však potrebné vziať do úvahy interakcie s inou lokálne podávanou vaginálnou liečbou.

Nasledujúce interakcie sa popísali pri používaní kombinovaných perorálnych kontraceptív, ktoré sa môžu týkať aj Ovestinu.

Metabolizmus estrogénov sa môže zvýšiť pri súbežnom podávaní látok, ktoré sú známe indukciou enzýmov metabolizujúcich liečivá, najmä enzýmov cytochrómu P450, ako sú antikonvulzíva (napr. fenobarbital, fenytoín, karbamazepín) a antiinfektíva (napr. rifampicín, rifabutín, nevirapín a efavirenz).

Napriek tomu, že ritonavir a nelfinavir sú známe ako účinné inhibítory, vykazujú indukčné vlastnosti pri súbežnom používaní so steroidnými hormónmi.

Rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) môžu spôsobiť indukciu metabolizmu estrogénov.

Zvýšený metabolizmus estrogénov môže klinicky viesť k zníženému účinku a k zmenám profilu krvácania z maternice.

U osôb ženského pohlavia užívajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol sa počas klinických štúdií s režimom kombinácie liečiv ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirom alebo bez neho významne častejšie pozorovalo zvýšenie hladiny ALT na viac ako 5-násobok hornej hranice normálu (ULN). U žien užívajúcich iné estrogény ako je etinylestradiol, ako sú estradiol, estriol a konjugované estrogény, bola rýchlosť zvýšenia hladiny ALT podobná tým, ktoré nedostávajú žiadne estrogény. Vzhľadom však na obmedzený počet osôb užívajúcich tieto iné estrogény, je zvýšená opatnosť potrebná pri súbežnom podávaní liečiv v režime kombinácie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirom alebo bez neho. (Pozri časť 4.4.)

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Ovestin nie je indikovaný počas gravidity. Pokiaľ sa počas liečby Ovestinom zistí gravidita, liečba sa má okamžite ukončiť. Výsledky väčšiny epidemiologických štúdií, ktoré sú dosiaľ k dispozícii, v ktorých bol plod neúmyselne vystavený estrogénom, nepoukázali na žiadne teratogénne alebo fetotoxické účinky.

Dojčenie

Ovestin nie je indikovaný počas laktácie. Estriol sa vylučuje do materského mlieka a môže znížiť tvorbu mlieka.

Fertilita

Ovestin je určený len na liečbu žien po menopauze (prirodzenej alebo vyvolanej chirurgicky).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

K dispozícii nie sú žiadne informácie, ktoré by naznačovali, že Ovestin ovplyvňuje schopnosť pacientky viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Pre Ovestin nie sú k dispozícii žiadne údaje z klinických skúšaní.

Z literatúry a zo sledovania bezpečnosti lieku po uvedení na trh sa zaznamenali nasledovné nežiaduce reakcie:

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Na klasifikáciu frekvencie sa použilo nasledujúce pravidlo: veľmi časté: $\geq 1/10$, časté: $\geq 1/100$ až $< 1/10$, menej časté: $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$, zriedkavé: $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$, veľmi zriedkavé: $< 1/10\ 000$, neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Poruchy metabolizmu a výživy	neznáme	zadržiavanie tekutín
Poruchy gastrointestinálneho traktu	neznáme	nauzea
Poruchy obličiek a močových ciest	neznáme	dyzúria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	neznáme	diskomfort a bolesť prsníkov, postmenopauzálne špinenie, cervikálna hypersekrécia, pocit pálenia v genitáliách, pocit pálenia vo vulvovaginálnej oblasti, vaginálny výtok
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	neznáme	svrbenie v mieste podania, príznaky podobné chrípke

Tieto nežiaduce reakcie sú zvyčajne prechodné, ale môžu tiež indikovať priveľmi vysokú dávku.

Skupinové účinky spojené so systémovou HRT

Nasledovné riziká sa spájajú so systémovou HRT a v menšom rozsahu sa vzťahujú na lieky s obsahom estrogénov na vaginálne použitie, u ktorých zostáva systémová expozícia estrogénu v normálnom postmenopauzálnom rozmedzí, keď sa používa dvakrát denne.

- Karcinóm ovárií**
Používanie **systémovej** HRT sa spája s mierne zvýšeným rizikom diagnózy karcinómu ovárií (pozri časť 4.4). Metaanalýzou 52 epidemiologických štúdií sa zistilo zvýšené riziko karcinómu ovárií u žien, ktoré užívali systémovú HRT v porovnaní so ženami, ktoré HRT nikdy neužívali (RR 1,43, 95% IS 1,31 – 1,56). U žien vo veku 50 až 54 rokov, ktoré užívajú HRT počas 5 rokov, pripadá na 2 000 žien približne 1 prípad navyše. U približne 2 žien z 2 000 vo veku 50 až 54 rokov, ktoré neužívajú HRT, bude počas 5-ročného obdobia diagnostikovaný karcinóm ovárií.
- Riziko venózneho tromboembolizmu**
Systémová HRT súvisí s 1,3- až 3-násobným zvýšeným relatívnym rizikom vzniku venózneho tromboembolizmu (VTE), t.j. hlbokkej venózne trombozy alebo pľúcej embólie. Výskyt takejto udalosti je pravdepodobnejší v prvom roku používania HRT (pozri časť 4.4). Nižšie sú uvedené výsledky štúdií WHI:

Štúdie WHI – dodatočné riziko VTE pri používaní viac ako 5 rokov

Vekové rozpätie (roky)	Incidenca na 1 000 žien v skupine s placebom viac ako 5 rokov	Pomer rizika a 95% IS	Dodatočné prípady na 1 000 používateľiek HRT
Samotný perorálny estrogén*			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)

*Štúdia u žien bez maternice

- Riziko ischemickej cievnej mozgovej príhody**
Používanie **systémovej** HRT súvisí až s 1,5-násobným zvýšeným relatívnym rizikom ischemickej cievnej mozgovej príhody. Riziko hemoragickej cievnej mozgovej príhody sa nezvyšuje počas používania HRT.

Relatívne riziko nie je závislé od veku alebo od dĺžky používania, ale keďže východiskové riziko je silne závislé od veku, celkové riziko cievnej mozgovej príhody u žien, ktoré používajú HRT, sa zvýši s vekom, pozri časť 4.4.

Kombinované štúdie WHI – dodatočné riziko ischemickej cievnej mozgovej príhody* pri používaní viac ako 5 rokov

Vekové rozpätie (roky)	Incidencia na 1 000 žien v ramene s placebom viac ako 5 rokov	Pomer rizika a 95% IS	Dodatočné prípady na 1 000 používateľiek HRT viac ako 5 rokov
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

*Nerozlišovalo sa medzi ischemickou a hemoragickou cievnu mozgovou príhodou.

V súvislosti so **systémovou** estrogénovou/gestagénovou liečbou sa zaznamenali iné nežiaduce reakcie:

- Estrogén-dependntné benígne a malígne neoplazmy, napr. karcinóm endometria. Pre ďalšie informácie pozri časti 4.3 a 4.4.
- Ochorenie žlčníka.
- Poruchy kože a podkožného tkaniva: chloazma, erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulárna purpura.
- Možná demencia nad 65 rokov veku (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Akútna toxicita estriolu u zvierat je veľmi nízka. Predávkovanie Ovestinom po vaginálnom podaní je nepravdepodobné. V prípadoch po požití väčšieho množstva sa však u žien môže vyskytnúť nauzea, vracanie a krvácanie z vysadenia. Nie je známe žiadne špecifické antidotum. V prípade potreby sa môže podať symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: pohlavné hormóny a modulátory genitálneho systému, prirodzené a semisyntetické estrogény, samotné, ATC kód: G03CA04.

Mechanizmus účinku

Ovestin obsahuje prirodzený ženský hormón estriol. Na rozdiel od iných estrogénov, estriol účinkuje krátkodobo. Nahrádza nedostatok tvorby estrogénov. V prípade vaginálnej atrofie estriol podávaný vaginálne indukuje normalizáciu urogenitálneho epitelu a napomáha obnoviť normálnu mikroflóru a fyziologické pH pošvy.

Liečba vaginálnych príznakov z nedostatku estrogénu: Vaginálne podávaný estrogén zmiernuje príznaky vaginálnej atrofie spôsobenej nedostatkom estrogénu u žien po menopauze.

Informácie z klinického skúšania

- Zmiernenie vaginálnych symptómov sa dosiahlo počas prvých týždňov liečby.
- Vaginálne krvácanie po liečbe Ovestinom sa hlásilo iba zriedkavo.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Intravaginálne podanie estriolu zaisť optimálnu dostupnosť v mieste účinku. Estriol tiež prechádza do celkového obehu, čo je zrejme z prudkých vzostupov plazmatických hladín nekonjugovaného estriolu.

Distribúcia

Maximálne plazmatické hladiny sa dosahujú 1 – 2 hodiny po podaní. Po vaginálnom podaní 0,5 mg estriolu je C_{max} približne 100 pg/ml, C_{min} je približne 25 pg/ml a $C_{average}$ je približne 70 pg/ml. Po 3 týždňoch denného podávania 0,5 mg vaginálneho estriolu sa $C_{average}$ znížila na 40 pg/ml.

V klinickom skúšaní boli priemerné plazmatické hladiny merané 12 hodín po podaní následne po 12 týždňovom podávaní estriol krému 8,5 pg/ml (medzikvartilové rozpätie [IQR], 3,3 – 24,3). V skupine s chronickým ochorením boli priemerné sérové hladiny estriolu po mediáne času podávania 21 mesiacov (IQR; 9,2 – 38,4) trikrát týždenne 5,5 pg/ml (IQR; 1,9 – 10,2).

Biotransformácia

Takmer všetok (90 %) estriol sa viaže na albumín v plazme a na rozdiel od iných estrogénov sa takmer neviaže na globulín viažuci pohlavné hormóny. Metabolizmus estriolu spočíva predovšetkým v konjugácii a dekonjugácii počas enterohepatálneho obehu.

Eliminácia

Estriol ako výsledný produkt metabolizmu sa vylučuje predovšetkým močom v konjugovanej forme. Iba jeho malá časť (± 2 %) sa vylučuje stolicou, najmä vo forme nekonjugovaného estriolu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Žiadne zvláštne údaje.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

oktyldodekanol
cetyl-palmitát
glycerol
cetylalkohol
stearylalkohol
polysorbát 60
sorbitan-stearát
kyselina mliečna
chlórhexidínium-dichlorid
hydroxid sodný
čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote 2 °C – 25 °C. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Neuchovávajúte v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Ovestin krém je naplnený v stlačiteľných hliníkových tubách. Tuby sú uzatvorené polyetylénovým uzáverom so závitom.

Schválený text k rozhodnutiu o zmene v registrácii, ev. č.: 2025/03320-ZME

Aplikátor s označením CE sa skladá z valca (styren akrylonitril) a piestu (polyetylén).

Každá tuba je balená spolu s aplikátorom v papierovej škatuľke.

Veľkosť balenia: 15 g + aplikátor

50 g + aplikátor

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublín 24
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

54/0280/91-CS

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. augusta 1991

Dátum posledného predĺženia registrácie: 29. septembra 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2026