

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ovestin 1 mg vaginální krém

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden gram krému obsahuje estriolum 1 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Vaginální krém.

Bílý nebo téměř bílý, jemný, homogenní krém.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

- **Léčba vaginálních příznaků nedostatku estrogenu:**
- Léčba příznaků vaginální atrofie způsobené nedostatkem estrogenu u postmenopauzálních žen.
- Předoperační a pooperační léčba žen po menopauze podstupujících chirurgický zákrok v oblasti vagíny.
- Diagnostický prostředek při nejednoznačném atrofickém cervikálním stěru.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Ovestin je přípravek, který obsahuje pouze estrogen a může být podáván ženám s i bez dělohy.

##### Dávkování

- Při atrofii dolní části urogenitálního traktu:  
1 aplikace denně po dobu prvních několika týdnů (maximálně 4 týdny), poté postupné snižování v závislosti na ústupu příznaků, až do dosažení udržovací dávky (např. 1 aplikace dvakrát týdně).
- Při předoperační a pooperační léčbě žen po menopauze podstupujících chirurgický zákrok v oblasti vagíny:  
1 aplikace denně po dobu dvou týdnů před zákrokem; 1 aplikace dvakrát týdně po dobu dvou týdnů po zákroku
- Jako diagnostický prostředek při nejednoznačném atrofickém cervikálním stěru:  
1 aplikace každý druhý den v týdnu před odběrem dalšího stěru.

Vynechaná dávka má být aplikována ihned, jakmile si pacientka vzpomene, vzpomene-li si však na vynechanou dávku až v den, kdy má být aplikována další dávka, vynechaná dávka má být přeskočena a dále se pokračuje v obvyklém dávkovacím schématu. Nikdy nesmí být aplikovány dvě dávky ve stejný den.

Pro počáteční a pokračující léčbu postmenopauzálních příznaků se má používat nejnižší účinná dávka a co nejkratší dobu (viz také bod 4.4).

Při podávání přípravků Ovestin krém a Ovestin vaginální kuličky, u kterých zůstává systémová expozice estrogeneru při podávání dvakrát týdně v normálním postmenopauzálním rozmezí, se nedoporučuje přidávat progestagen (ale viz bod 4.4).

U žen, které neužívají HRT nebo u žen, které přecházejí z kontinuální kombinované HRT, může začít léčba přípravkem Ovestin kterýkoli den. Ženy, které přecházejí z cyklického režimu HRT, mají léčbu přípravkem Ovestin začít jeden týden po ukončení cyklu.

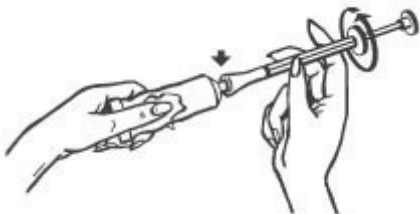
### Způsob podání

Ovestin vaginální krém se aplikuje intravaginálně pomocí kalibrovaného aplikátoru večer před ulehnutím.

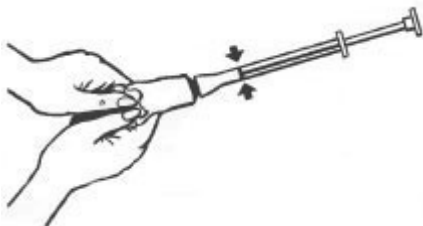
1 aplikace (naplnění aplikátoru po vyznačený kroužek) představuje 0,5 g vaginálního krému přípravku Ovestin, což odpovídá 0,5 mg estriolu.

#### *Návod k použití pro pacientku:*

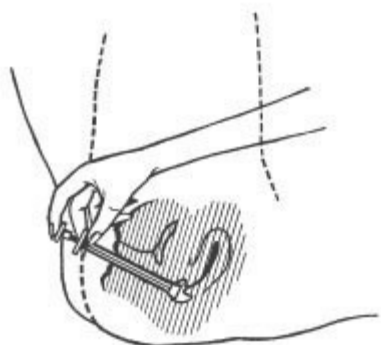
1. Sejměte z tuby uzávěr, obraťte ho a ostrý hrot použijte na otevření tuby.
2. Na tubu našroubujte konec aplikátoru. Ujistěte se, že je píst úplně nasazen na válec.



3. Pomalu zmáčkněte tubu tak, aby se aplikátor naplnil krémem, dokud se píst nezastaví (na červené značce, viz šipky na obrázku níže).



4. Odšroubujte aplikátor z tuby a nasadte na ni opět uzávěr.
5. Při aplikaci krému si lehněte, konec aplikátoru zasuňte hluboko do pochvy.
6. Pomalu stlačte píst až na doraz, dokud nedojde k vyprázdnění aplikátoru.



7. Po použití vyjměte píst z válce za hranici odporu a obě části aplikátoru omyjte v teplé mýdlové vodě. Nepoužívejte detergenty. Po omytí důkladně opláchněte. **NEDÁVEJTE APLIKÁTOR DO HORKÉ NEBO VAŘÍCÍ VODY.**
8. Aplikátor je možné znovu složit zasunutím pístu do válce až za hranici, při které je cítit odpor.

Jakmile je tuba prázdná, aplikátor zlikvidujte.

### 4.3 Kontraindikace

- Známý, uváděný v anamnéze nebo suspektní karcinom prsu
- Známé nebo suspektní estrogenně podmíněné maligní tumory (např. karcinom endometria)
- Nediagnostikované krvácení z genitálií
- Neléčená hyperplazie endometria
- Dřívější či současný žilní tromboembolismus (trombóza hlubokých žil, plicní embolie)
- Známá trombofilní porucha (např. deficience proteinu C, proteinu S nebo antitrombinu, viz bod 4.4)
- Aktivní nebo nedávno prodělané arteriální tromboembolické onemocnění (např. angina pectoris, infarkt myokardu)
- Akutní onemocnění jater nebo v anamnéze uváděné onemocnění jater, pokud se jaterní testy nevrátily do normálu
- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Porfyrie

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

- Léčba postmenopauzálních symptomů hormonální substitucí by měla být zahájena pouze tehdy, pokud symptomy nepříznivě ovlivňují kvalitu života. Ve všech případech je třeba podrobně zvážit rizika a přínosy léčby, a to alespoň jednou ročně, a pokračovat v HRT pouze tehdy, pokud přínosy převažují nad riziky.
- Údaje týkající se rizik souvisejících s HRT v léčbě předčasné menopauzy jsou omezené. Vzhledem k nízké úrovni absolutního rizika u mladších žen však může být poměr přínosů a rizik u těchto žen příznivější než u starších žen.

### Lékařské vyšetření/kontroly

- Před zahájením nebo obnovením HRT je nutno zjistit kompletní osobní a rodinnou zdravotní anamnézu. Lékařské vyšetření (včetně vyšetření pánve a prsou) by se mělo řídit informacemi vycházejícími z anamnézy, kontraindikacemi a upozorněními pro použití HRT. V průběhu léčby se doporučuje provádět pravidelná kontrolní vyšetření, jejichž frekvence a charakter jsou individuální s ohledem na stav každé pacientky. Ženy je třeba upozornit na to, jaké změny v prsou by měly hlásit svému lékaři nebo zdravotní sestře (viz níže „Karcinom prsu“). Vyšetření, včetně vhodných zobrazovacích metod, např. mamografie, je třeba provádět v souladu s aktuálně přijímanou screeningovou praxí, upravenou s ohledem na klinické potřeby individuálních pacientek.

### Stavy vyžadující sledování

- Pokud je přítomen jakýkoliv z následujících stavů, nebo se vyskytl v minulosti a/nebo se zhoršil v průběhu těhotenství či předchozí hormonální léčby, je třeba pacientku bedlivě sledovat. Je nutno vzít v úvahu, že tyto stavy se mohou vyskytnout opakovaně nebo se mohou během léčby přípravkem Ovestin zhoršit. Jedná se především o následující:
  - Leiomyom (děložní fibroidy) nebo endometrióza
  - Rizikové faktory tromboembolických poruch (viz níže)
  - Rizikové faktory estrogenně podmíněných tumorů, např. dědičná zátěž ke karcinomu prsu z první linie

- Hypertenze
- Poruchy činnosti jater (např. adenom jater)
- Diabetes mellitus s vaskulárním postižením nebo bez něj
- Cholelitiáza
- Migréna nebo (těžké) bolesti hlavy
- Systémový lupus erythematodes
- Hyperplazie endometria v anamnéze (viz níže)
- Epilepsie
- Astma
- Otokleróza

#### Důvody okamžitého ukončení léčby:

Léčbu je třeba ukončit v případě zjištění kontraindikací a v následujících situacích:

- Žloutenka nebo zhoršení funkce jater
- Významné zvýšení krevního tlaku
- Nový výskyt migrenózních bolestí hlavy
- Těhotenství

#### Hyperplazie a karcinom endometria

- U žen s intaktní dělohou existuje zvýšené riziko hyperplazie endometria a rakoviny endometria, podávají-li se estrogeny samostatně po delší období.
- U přípravků Ovestin krém a Ovestin vaginální kuličky, u kterých zůstává systémová expozice estrogenů v normálním postmenopauzálním rozmezí, se nedoporučuje přidávat progestagen.
- Není jisté, zda je dlouhodobé (více než rok) nebo opakované lokální vaginální podávání estrogenů bezpečné z hlediska jeho vlivu na endometrium. Z tohoto důvodu se má při opakovaném podávání léčba přehodnotit alespoň jednou za rok.
- Neoponovaná estrogenová stimulace může vést k premalignní nebo maligní transformaci v reziduálním ložisku endometriózy. Proto se doporučuje zvýšená opatrnost při použití tohoto přípravku u žen, které podstoupily hysterektomii z důvodu endometriózy, zejména v případě, že mají reziduální endometriózu.
- Objeví-li se kdykoliv během léčby špinění nebo krvácení, je potřebné vyšetřit jeho příčinu. Vyšetření může zahrnovat i biopsii endometria k vyloučení malignity endometria.

Aby se zabránilo endometriální stimulaci, nemá denní dávka překročit 1 aplikaci denně (0,5 mg estriolu) a tato maximální dávka nemá být podávána déle než několik týdnů (maximálně 4 týdny). Jedna epidemiologická studie ukázala, že dlouhodobá léčba nízkými dávkami perorálně podávaného estriolu, ale ne vaginálně podávaného estriolu, může zvýšit riziko karcinomu endometria. Toto riziko se zvyšuje s dobou užívání a zaniká do jednoho roku po ukončení léčby. Zvýšené riziko se týká hlavně méně invazivních a vysoce diferencovaných tumorů.

*Se systémovým používáním HRT jsou spojena následující rizika, která se v menší míře vyskytují i u přípravků Ovestin krém a Ovestin vaginální kuličky, u kterých zůstává systémová expozice estrogenů v normálním postmenopauzálním rozmezí. Je však potřebné vzít tento fakt do úvahy v případě dlouhodobého nebo opakovaného používání těchto přípravků.*

#### Karcinom prsu

Epidemiologické důkazy z rozsáhlé metaanalýzy ukazují na to, že u žen bez karcinomu prsu v anamnéze, které užívají nízkou dávku vaginálně podávaných estrogenů, nedochází ke zvýšení rizika karcinomu prsu. Není známo, zda nízká dávka vaginálně podávaných estrogenů podněcuje opětovný výskyt karcinomu prsu.

HRT, především kombinovaná léčba estrogenem a gestagenem, zvyšuje denzitu mamografických nálezů, což může negativně ovlivnit radiologickou detekci karcinomu prsu. Klinické studie ukazují, že pravděpodobnost vzniku zvýšené denzity mamografických nálezů byla nižší u subjektů léčených estriolem než u subjektů léčených jinými estrogeny.

Není známo, zda Ovestin přináší stejné riziko. V několika populačních kontrolních studiích nebyla nalezena souvislost mezi estriolem a nárůstem rizika karcinomu prsu oproti jiným estrogenům. Avšak

klinické důsledky těchto nálezů nejsou dosud známy. Proto je důležité, aby bylo riziko diagnostikovaného karcinomu prsu diskutováno s pacientkou a byl zvažován známý prospěch léčby HRT.

### **Karcinom ovarií**

Karcinom ovaria je mnohem vzácnější než karcinom prsu.

Epidemiologický důkaz z velké meta-analýzy naznačuje mírně zvýšené riziko u žen užívajících samotnou estrogenovou **systémovou** HRT, což se projeví do 5 let používání. Toto riziko se po ukončení léčby časem snižuje.

### **Žilní tromboembolismus**

- **Systémová HRT** je spojována s 1,3-3násobným rizikem vzniku žilního tromboembolismu (VTE), tj. trombózy hlubokých žil nebo plicní embolie. Výskyt takové příhody je mnohem pravděpodobnější v prvním roce užívání HRT než později (viz bod 4.8).
- U pacientek se známými trombofilními stavy je zvýšené riziko vzniku VTE. Hormonální substituční terapie může toto riziko dále zvyšovat. U těchto pacientek je proto HRT kontraindikována (viz bod 4.3).
- Obecně uznávané rizikové faktory vzniku VTE zahrnují užívání estrogenů, vyšší věk, velké operace, delší nehybnost, obezitu ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ), těhotenství/poporodní období, systémový lupus erythematosus (SLE) a onkologická onemocnění. V otázce, jakou roli mohou mít ve VTE křečové žíly, neexistuje shoda.
- Jako u všech pacientů po operaci je třeba zvážit preventivní opatření, aby se zabránilo vzniku pooperační VTE. Pokud po plánované operaci bude nutná delší nehybnost, doporučuje se dočasně HRT vysadit 4 až 6 týdnů před touto operací. Léčba by se neměla obnovit dříve, než bude žena opět plně pohyblivá.
- Pokud se Ovestin používá v indikaci „Předoperační a pooperační léčba ...“, je třeba zvážit profylaktickou léčbu proti trombóze.
- U žen, které nemají VTE v osobní anamnéze, ale mají příbuzného první linie, který trpěl trombózou v mladém věku, lze nabídnout screening po pečlivém vysvětlení jeho omezení (screening zachytí pouze část trombofilních poruch). Pokud je zjištěn trombofilní defekt, který je spojován s trombózou členů rodiny, nebo pokud se jedná o „závažný“ defekt (např. deficienci antitrombinu, proteinu S nebo proteinu C nebo kombinace defektů), je HRT kontraindikována.
- U žen, které jsou již **dlouhodobě** léčeny antikoagulačními přípravky, je nutno pečlivě zvážit poměr přínosů a rizik léčby HRT.
- Pokud po zahájení léčby dojde ke vzniku VTE, je třeba přípravek vysadit. Pacientky je třeba upozornit, aby se na svého lékaře obrátily, jakmile si budou vědomy nástupu některého potenciálního symptomu tromboembolismu (např. bolestivé otoky dolních končetin, náhlá bolest na hrudi, dyspnoe).

### **Ischemická choroba srdeční (ICHS)**

#### *Samotný estrogen*

Z randomizovaných, kontrolovaných hodnocení nebylo zjištěno žádné zvýšení rizika ICHS u žen, které absolvovaly hysterektomii a které se léčí **systémovou** léčbou samotným estrogenem.

### **Ischemická cévní mozková příhoda**

**Systémová** léčba samotným estrogenem je spojována až s 1,5násobným zvýšením rizika vzniku ischemické mozkové příhody. Relativní riziko se nemění s věkem ani s dobou uplynulou od menopauzy. Ale vzhledem k tomu, že základní riziko mozkové příhody je značně závislé na věku, celkové riziko vzniku mozkové příhody u žen užívajících HRT se bude s věkem zvyšovat (viz bod 4.8).

### **Další stavy**

- Estrogeny mohou vyvolávat retenci tekutin, a proto je třeba bedlivě sledovat pacientky trpící srdeční či renální dysfunkcí.
- Ženy se známou hypertriacylglycerolemií (zvýšenou hladinou triacylglycerolů v krvi) mají být během estrogenové substituce nebo hormonální substituční léčby pečlivě sledovány, protože za

těchto okolností byly při léčbě estrogény hlášeny vzácné případy vysokého vzestupu triacylglycerolů v plazmě, vedoucí k pankreatitidě.

- Exogenní estrogény mohou vyvolat nebo zhoršit příznaky dědičného a získaného angioedému.
- Estrogény zvyšují hladinu globulinu vázajícího thyroxin (TBG), což vede ke zvýšení celkových cirkulujících hormonů štítné žlázy, měřených jako jód vázaný na bílkovinu (PBI), hladiny T4 (měřeno na koloně nebo radioimunoanalýzou) nebo T3 (měřeno radioimunoanalýzou). Test T3RU (T3 resin uptake, vychytávání T3 pomocí pryskyřice) je snížený, což odráží zvýšenou hladinu TBG. Koncentrace volného T4 a volného T3 nejsou ovlivněny. V séru mohou být zvýšené hladiny dalších vazebných proteinů, například kortikoidy vázající globulin (CBG), pohlavní hormony vázající globulin (SHBG), což vede ke zvýšené hladině cirkulujících kortikosteroidů a pohlavních hormonů, v uvedeném pořadí. Koncentrace volných nebo biologicky aktivních hormonů jsou nezměněné. Mohou být zvýšeny hladiny dalších plazmatických proteinů (substrát systému angiotensinogen/renin, alfa-1-antitrypsin, ceruloplasmin).
- Užíváním HRT nedochází ke zlepšení kognitivních funkcí. Existují určité údaje týkající se zvýšeného rizika pravděpodobné demence u žen, které začínají užívat kontinuální kombinovanou HRT nebo HRT obsahující samotný estrogen ve věku vyšším než 65 let.
- Ovestin není určen pro použití jako kontraceptivum.

#### Současné užívání léků k léčbě hepatitidy typu C

U ženských subjektů užívajících léky obsahující ethinylestradiol bylo během klinických studií s režimem kombinace léčiv ombitasvir /paritaprevir /ritonavir a dasabuvir s ribavirinem nebo bez něj pozorováno zvýšení ALT na více než 5násobek horní hranice normálu (HLN) významně častěji. U žen užívajících jiné estrogény než je ethinylestradiol, jako jsou estradiol, estriol a konjugované estrogény, byla rychlost zvýšení ALT podobná jako u žen, které žádné estrogény nedostávaly. Nicméně, vzhledem k omezenému počtu subjektů užívajících tyto jiné estrogény je zvýšená opatrnost nutná při současném podávání léčiv v režimu kombinace ombitasvir /paritaprevir ritonavir a dasabuvir.

- Ovestin krém obsahuje cetylalkohol a stearylalkohol. Tyto látky mohou vyvolat reakce lokálního podráždění (např. kontaktní dermatitidu).

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Z důvodu vaginálního podání a minimální systémové absorpce je nepravděpodobné, že se u přípravku Ovestin vyskytnou jakékoliv relevantní interakce s jinými léčivými přípravky. Je však potřebné zvážit možnost interakce s jinou lokálně podávanou vaginální léčbou.

Následující interakce byly popsány při používání kombinovaných perorálních kontraceptiv, které mohou být také relevantní pro přípravek Ovestin.

Metabolismus estrogenu se může zvýšit, pokud jsou souběžně podávány látky, o nichž je známo, že indukují aktivitu enzymů metabolizujících léky, konkrétně enzymů patřících do skupiny cytochromu P450, jako jsou např. antikonvulziva (např. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) a přípravky proti infekcím (např. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Ačkoliv je známo, že ritonavir a nelfinavir působí jako silné inhibitory, vykazují naopak silné indukující vlastnosti, pokud jsou používány souběžně se steroidními hormony.

Bylinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) mohou indukovat metabolismus estrogenu.

Klinicky může zvýšený metabolismus estrogenu vést ke sníženému účinku a ke změnám profilu děložního krvácení.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Fertilita

Přípravek Ovestin je určen pouze k léčbě žen po menopauze (přirozené nebo vyvolané chirurgicky).

### Těhotenství

Přípravek Ovestin není indikován během těhotenství. Pokud žena otěhotní během léčby přípravkem Ovestin, je třeba léčbu neprodleně ukončit. Výsledky většiny doposud provedených epidemiologických studií relevantních pro neúmyslné vystavení plodu účinkům estrogenů neprokázaly žádné teratogenní ani fetotoxické účinky.

### Kojení

Přípravek Ovestin není indikován v období kojení. Estriol je vylučován do mateřského mléka a může snížit jeho tvorbu.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nejsou k dispozici žádné údaje, které by naznačovaly, že má přípravek Ovestin vliv na schopnost pacientky řídit a obsluhovat stroje.

## 4.8 Nežádoucí účinky

Pro Ovestin nejsou k dispozici žádné údaje z klinických studií.

Z literatury a sledování bezpečnosti byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

K vyjádření frekvence nežádoucích účinků se užívá následující klasifikace:

Velmi časté  $\geq 1/10$

Časté  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$

Méně časté  $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$

Vzácné  $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1000$

Velmi vzácné  $< 1/10\,000$

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy metabolismu a výživy	Není známo	Retence tekutin
Gastrointestinální poruchy	Není známo	Nauzea
Poruchy ledvin a močových cest	Není známo	Dysurie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Není známo	Diskomfort a bolest prsu Postmenopauzální špinění Vaginální výtok Pocit pálení v genitální oblasti Pocit pálení ve vulvovaginální oblasti
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Není známo	Podráždění a svědění v místě aplikace Příznaky podobné chřipce

Tyto nežádoucí účinky jsou zpravidla přechodné, ale mohou být také ukazatelem příliš vysokých dávek.

### **Účinky této třídy léků spojené se systémovou HRT**

*Následující rizika jsou spojena se systémovou HRT a v menší míře se týkají přípravků Ovestin krém a Ovestin vaginální kuličky, u kterých zůstává systémová expozice estrogenů takřka v normálním postmenopauzálním rozmezí při podávání dvakrát týdně.*

### **Karcinom ovarii**

Používání **systémové** HRT je spojeno s mírně zvýšeným rizikem diagnózy karcinomu ovarii (viz bod 4.4).

Z meta-analýzy 52 epidemiologických studií vyplynulo zvýšené riziko karcinomu ovarii u žen aktuálně užívajících systémovou HRT v porovnání se ženami, které nikdy neužívaly HRT (RR 1,43,

95 % IS 1,31-1,56). U žen ve věku 50 až 54 let, které užívají HRT 5 let, je výsledkem přibližně 1 případ navíc na 2000 uživatelék. U žen ve věku 50 až 54 let, které neužívají HRT, bude během 5letého období diagnostikován karcinom ovarii u přibližně 2 žen z 2000.

### **Riziko žilního tromboembolismu**

Systémová HRT je spojována s 1,3-3násobně zvýšeným relativním rizikem vzniku žilního tromboembolismu (VTE), tj. trombózy hlubokých žil nebo plicní embolie. Výskyt takové příhody je pravděpodobnější v prvním roce užívání HRT (viz bod 4.4). Výsledky studií WHI jsou uvedeny v následující tabulce:

#### ***Studie WHI – Dodatečné riziko VTE po pětiletém užívání***

Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1000 žen ve skupině užívající placebo víc než 5 let	Poměr rizika a 95% CI	Další případy na 1000 žen, které užívaly HRT
Samotný perorální estrogen*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3 – 10)

\* Studie u žen bez dělohy

### **Riziko ischemické cévní mozkové příhody**

- Systémová léčba samotným estrogenem je spojována až s 1,5násobným zvýšením relativního rizika vzniku ischemické mozkové příhody. Riziko hemoragické mozkové příhody se během léčby HRT nezvyšuje.
- Toto relativní riziko nezávisí na věku ani na délce užívání, ale protože vstupní riziko do značné míry na věku závisí, bude se celkové riziko vzniku mozkové příhody u žen užívajících HRT s přibývajícím věkem zvyšovat, viz bod 4.4.

#### **Studie WHI - Dodatečné riziko vzniku ischemické cévní mozkové příhody\* při pětiletém užívání**

Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1000 žen ve skupině užívající placebo víc než 5 let	Poměr rizika a 95% CI	Další případy na 1000 žen, které užívaly HRT víc než 5 let
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

\* Bez rozlišení mezi ischemickou a hemoragickou mozkovou příhodou.

Ostatní nežádoucí účinky byly hlášeny v souvislosti se systémovou estrogen-gestagenní léčbou.

- Onemocnění žlučníku
- Estrogen-dependentní novotvary benigní a maligní, např. karcinomu endometria. Další informace viz body 4.3 a 4.4
- Poruchy kůže a podkožní tkáně: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulární purpura
- Možná demence u osob starších 65 let (viz bod 4.4)
- Vaginální krvácení po léčbě přípravkem Ovestin bylo hlášeno pouze vzácně.

#### **Hlášení podezření na nežádoucí účinky**

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

Akutní toxicita estriolu u zvířat je velmi nízká. Předávkování přípravkem Ovestin po vaginální aplikaci je nepravděpodobné. Avšak v případech, kdy je požitó velké množství, se může u žen vyskytnout nauzea, zvracení a krvácení z vysazení. Není známo žádné specifické antidotum. V případě potřeby je možno zahájit symptomatickou léčbu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: přirozené a semisyntetické estrogeny

ATC skupina: G03CA04

#### Mechanismus účinku

Ovestin obsahuje přirozený ženský hormon estriol. Na rozdíl od jiných estrogenů působí estriol krátkodobě. Nahrazuje sníženou produkci estrogeneru. Při atrofii vagíny navozuje vaginálně podávaný estriol normalizaci urogenitálního epitelu a usnadňuje obnovu normální mikroflóry a fyziologického pH ve vagíně.

**Léčba vaginálních příznaků nedostatku estrogeneru:** Vaginálně podávaný estrogen zmírňuje příznaky vaginální atrofie způsobené nedostatkem estrogeneru u postmenopauzálních žen.

#### Informace z klinických hodnocení

- Zmírnění vaginálních příznaků bylo dosaženo během několika prvních týdnů léčby.
- Vaginální krvácení po léčbě přípravkem Ovestin bylo hlášeno vzácně.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### Absorpce

Intravaginální aplikace estriolu zajišťuje optimální dostupnost v místě působení. Estriol je rovněž absorbován do krevního oběhu, jak ukazuje náhlý vzestup plazmatické hladiny nekonjugovaného estriolu.

#### Distribuce

Maximální plazmatické hladiny je dosaženo za 1-2 hodiny po podání. Po vaginálním podání 0,5 mg estriolu je  $C_{max}$  přibližně 100 pg/ml,  $C_{min}$  přibližně 25 pg/ml a  $C_{average}$  přibližně 70 pg/ml. Po 3 týdnech denního podávání 0,5 mg vaginálního estriolu,  $C_{average}$  se sníží na 40 pg/ml.

V klinické studii byl medián plazmatických hladin měřené 12 hodin po podání po 12 týdnech podávání estriolu ve formě krému 8,5 pg/ml (mezikvartilní rozmezí [IQR], 3,3-24,3). Při mediánu 21 měsíců (IQR, 9,2-38,4) podávání třikrát týdně byl medián sérové hladiny estriolu v chronické skupině 5,5 pg/ml (IQR, 1,9-10,2).

#### Biotransformace

Téměř všechny estriol (90 %) je vázán na albumin v plazmě a na rozdíl od jiných estrogenů se téměř neváže na globulin vázající pohlavní hormony. Metabolismus estriolu spočívá především v konjugaci a dekonjugaci během enterohepatálního oběhu.

#### Eliminace

Estriol jako výsledný produkt metabolismu je vylučován především močí v konjugované formě. Pouze jeho malá část ( $\pm 2\%$ ) je vylučována stolicí, zejména ve formě nekonjugovaného estriolu.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Žádné zvláštní údaje.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Oktyldodekanol, umělá vorvaňovina, glycerol, cetylalkohol, stearylalkohol, polysorbát 60, sorbitan-stearát, kyselina mléčná, chlorhexidin-dihydrochlorid, hydroxid sodný, čištěná voda

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě 2 °C – 25 °C, v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Chraňte před mrazem.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Hliníková tuba s plastickým uzávěrem, plastický aplikátor, krabička.

Velikost balení:

15 g + aplikátor

50 g + aplikátor

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek, aplikátor nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

54/280/91-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE /PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 28. srpna 1991

Datum posledního prodloužení registrace: 20. června 2007

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

6. 2. 2026