⑥ Iné	**✘ Ovestin crm vag 1x15 g (tuba Al+aplikátor)**	⊙ Možno vydávať

Dispenza?ný protokol 6.D

Interné údaje:	
Dátum ostatnej revízie:	**2019-05-28 17:58:55**
Interné číslo záznamu:	**1583**
Registračné informácie:	
Aplikačná forma:	**vaginálny krém**
Registračné číslo produktu:	**54/0280/91-CS**
Kód štátnej autority (ŠÚKL):	**97170**
ATC klasifikácia III. stupňa:	**HLG03C - Estrogény**
ATC klasifikácia IV. stupňa:	**HLG03CA - Prirodzené a semisyntetické estrogény, samotné**
Stav:	**✘ Neaktívny**
Výdaj:	**★ Viazaný**
V SR od:	**08/1991**
Cena orientačne [€]:	

Súhrn charakteristických vlastností lieku

1. **NÁZOV LIEKU**

Ovestin

1mg/g, vaginálny krém

2. **KVALITATÍVNE AKVANTITATÍVNE ZLOŽENIE**

Každý gram krému obsahuje 1 mg estriolu.

Pomocná látka so známym účinkom: cetylalkohol, stearylalkohol

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

- Hormonálna substitučná terapia (HRT) na liečbu atrofie spodnej časti urogenitálneho traktu súvisiaca s nedostatkom estrogénu.
- 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, 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.

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 napĺňajte aplikátor krémom, kým sa piest nezastaví (pri červenom krúžku, pozri šípky na obrázku nižšie).

4. Odskrutkujte aplikátor z tuby a na tubu opäť nasaďte uzáver.
5. Pred aplikáciou krému si ľahnite na chrbát a zaveďte 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.

Na začiatok a pokračovanie liečby postmenopauzálnych symptómov sa má použiť najnižšia účinná dávka na najkratšie trvanie liečby (pozri časť 4.4).

U žien, ktoré neužívajú 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.

4.3 Kontraindikácie

- Známy, prekonaný alebo suspektný karcinóm prsníka.
- Známe alebo suspektné estrogén-dependentné malígne tumory (napr. karcinóm endometria).
- Diagnosticky neobjasnené vaginálne krvácanie.
- Neliečená endometriálna hyperplázia.
- Predchádzajúci alebo súčasný venózny tromboembolizmus (hlboká venózna trombóza, pulmonálny embolizmus).
- Známe trombofilické poruchy (napr. nedostatok proteínu C, proteínu S alebo antitrombínu, pozri časť4.4).
- 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 normále.
- Precitlivenosť 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 skríningovými postupmi individuálne prispôsobenými 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),
- endometriálna hyperplázia 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 hepatálnej funkcie,
- výrazné zvýšenie krvného tlaku,
- nový nástup bolesti hlavy migrénového typu,
- gravidita.

Endometriálna hyperplázia a karcinóm

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. 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. Počas liečby sa má vždy vyšetriť vaginálne krvácanie. Pacientky je potrebné poučiť, že v prípade vaginálneho krvácania majú vyhľadať lekára.

Karcinóm prsníka

- Celkové dôkazy poukazujú na zvýšené riziko karcinómu prsníka u žien užívajúcich kombinovanú estrogén-gestagénovú HRT a možno tiež samotnú estrogénovú HRT, čo je závislé od dĺžky užívania HRT.

Kombinovaná estrogén-gestagénová liečba:

- Randomizovaná placebom kontrolovaná štúdia Women´s Health Initiative (WHI) a epidemiologické štúdie zhodne preukázali zvýšené riziko karcinómu prsníka u žien užívajúcich kombinovanú estrogén-gestagénovú HRT, čo sa prejaví približne po 3 rokoch (pozri časť 4.8).

Samotná estrogénová liečba:

- Štúdia WHI nepreukázala zvýšenie rizika karcinómu prsníka u žien po hysterektómii užívajúcich samotnú estrogénovú HRT. V observačných štúdiách sa väčšinou zaznamenalo malé zvýšenie rizika diagnostikovania karcinómu prsníka, ktoré je podstatne nižšie, ako bolo zistené u používateliek kombinovanej estrogén-gestagénovej HRT (pozri časť 4.8).

Nadmerné riziko je zjavné po niekoľkých rokoch používania, ale vráti sa do normálu počas niekoľkých (najviac piatich) rokov po ukončení liečby.

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 jedincov liečených estriolom ako u jedincov liečených inými estrogénmi.

- Nie je známe, či Ovestin predstavuje rovnaké riziko. V populačnej case-control štúdii 3 345 žien s invazívnym karcinómom prsníka a 3 454 kontrol 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. Dlhodobé (aspoň 5-10 rokov) používanie samotnej estrogénovej HRT sa spájalo s miernym zvýšením rizika karcinómu ovárií (pozri časť 4.8). Niektoré štúdie vrátane štúdie WHI poukazujú na to, že dlhodobé používanie kombinovanej HRT môže spôsobiť podobné alebo mierne menšie riziko (pozri časť 4.8). Nie je jasné, či dlhodobé používanie estrogénov s nízkou účinnosťou (ako je Ovestin) spôsobuje iné riziko ako iné produkty so samotným estrogénom.

Venózny tromboembolizmus

- HRT súvisí s1,3-3 násobným rizikom vzniku venózneho tromboembolizmu (VTE), t.j. s hlbokými venóznymi trombózami alebo pulmonálnym embolizmom. Výskyt takých udalostí je pravdepodobnejší v prvom roku HRT ako neskôr (pozri časť 4.8). Tieto štúdie nezahŕňali Ovestin a pri nedostatku údajov nie je známe, či Ovestin predstavuje rovnaké riziko.

- 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 >30kg/m^2), obdobie gravidity/po pôrode, systémový lupus erythematosus (SLE) a rakovinu. Nie sú zhodné názory na možnú úlohu kŕčových 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 sanamnézou trombózy v mladom veku sa môže ponúknuť skríning po dôkladnom poradenstve ohľadom jeho obmedzení (skríning 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 liečené antikoagulanciami, sa vyžaduje starostlivé zváženie 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)

- Randomizované kontrolované štúdie nedokázali ochranu pred infarktom myokardu u žien s existujúcou ICHS alebo bez existujúcej ICHS, ktoré dostávali kombinovanú estrogén-gestagénovú alebo samotnú estrogénovú HRT.

Kombinovaná estrogén-gestagénová liečba

Relatívne riziko ICHS počas používania kombinovanej estrogén-gestagénovej HRT je mierne zvýšené. Keďže východiskové absolútne riziko ICHS je silne závislé od veku, počet ďalších prípadov ICHS v dôsledku používania estrogén-gestagénovej HRT je u zdravých žien tesne pred menopauzou veľmi nízky, ale zvýši sa s vyšším vekom.

Samotná estrogénová liečba

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

Ischemická cievna mozgová príhoda

- Kombinovaná estrogén-gestagénová a samotná estrogénová liečba sa spájajú 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).

Súbežné užívanie liekov proti hepatitíde typu C

U jedincov ženského pohlavia užívajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol sa počas klinických štúdií s režimom kombinácie liečiv ombitasvir hydrát/paritaprevir hydrát/ritonavir s dasabuvirom alebo bez neho významne častejšie pozorovalo zvýšenie hladiny ALT na viac ako 5-násobok hornej hranice normy (HHN). 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 jedincov užívajúcich tieto iné estrogény, je zvýšená opatrnosť potrebná pri súbežnom podávaní liečiv v režime kombinácie ombitasvir hydrát/paritaprevir hydrát/ritonavir s dasabuvirom alebo bez neho. (Pozri časť 4.5.)

Iné ochorenia

- Estrogény môžu spôsobiť retenciu tekutín, a preto treba pozorne sledovať pacientky s kardiálnymi alebo renálnymi dysfunkciami.
- Estriol je slabý inhibítor gonadotropínu bez ďalších signifikantných účinkov na endokrinný systém.
- 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.
- Ovestin krém obsahuje cetylalkohol a stearylakohol. Tieto zložky môžu spôsobiť lokálne kožné reakcie (napr. kontaktnú dermatitídu).

Ovestin krém obsahuje cetylalkohol a stearylalkohol. Môžu spôsobiť lokálne kožné reakcie (napr. kontaktnú dermatitídu).

4.5 Liekové a iné interakcie

V klinickej praxi sa nezaznamenali interakcie medzi Ovestinom a inými liekmi. Hoci sú údaje obmedzené, môžu sa vyskytnúť interakcie medzi Ovestinom a inými liekmi. 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 jedincov ženského pohlavia užívajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol sa počas klinických štúdií s režimom kombinácie liečiv ombitasvir hydrát/paritaprevir hydrát/ritonavir s dasabuvirom alebo bez neho významne častejšie pozorovalo zvýšenie hladiny ALT na viac ako 5-násobok hornej hranice normy (HHN). 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 jedincov užívajúcich tieto iné estrogény, je zvýšená opatrnosť potrebná pri súbežnom podávaní liečiv v režime kombinácie ombitasvir hydrát/paritaprevir hydrát/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

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

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie
Poruchy metabolizmu a výživy	Zadržiavanie tekutín
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Napätie v prsníkoch a bolesť Postmenopauzálne špinenie Certvikálna hypersekrécia