

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ovestin 1 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 1 mg estriolu.

Pomocná látka se známým účinkem

Přípravek obsahuje 95 mg laktózy v jedné tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Bílé kulaté ploché tablety s půlicí rýhou a se zkosenými hranami, na jedné straně označeny kódem: "DG" nad půlicí rýhou a "7" pod půlicí rýhou.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Hormonální substituční terapie (HRT) k léčbě symptomů souvisejících s nedostatkem estrogenů u žen po menopauze
- Infertilita z důvodu cervikální hostility
- Předoperační a pooperační léčba žen po menopauze podstupujících chirurgický výkon v oblasti vagíny
- Diagnostický prostředek při nejednoznačném atrofickém cervikálním stěru

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Ovestin obsahuje pouze estrogen a může být podáván ženám s dělohou i bez dělohy.

Dávkování

- U příznaků souvisejících s nedostatkem estrogenů:
4-8 mg denně během prvních týdnů, poté postupné snižování. Má být podávána nejnižší účinná dávka. V případě dlouhodobé léčby u žen s intaktní dělohou, je doporučeno monitorovat endometrium nebo se alternativně doporučuje současně užívat gestageny (viz také bod 4.4). Obecně má být progestagen přidáván nejméně po dobu 12-14 dní v každém měsíčním/28denním cyklu.

Pokud nebyla již dříve diagnostikována endometrióza, nedoporučuje se přidávat progestagen ženám, které podstoupily hysterektomii.

- U infertility pro cervikální hostilitu:
Obvykle 1-2 mg denně 6. - 15. den menstruačního cyklu. Pro některé pacientky jsou dávky 1 mg denně dostačující, jiné naopak mohou potřebovat až 8 mg denně. Proto se dávky mají každý měsíc zvyšovat až do dosažení optimálního účinku na cervikální sliznici.

- Při předoperační a pooperační léčbě žen po menopauze podstupujících chirurgický výkon v oblasti vagíny:
4-8 mg denně po dobu dvou týdnů před výkonem; 1-2 mg denně po dobu dvou týdnů po výkonu.
- Jako diagnostický prostředek při nejednoznačném atrofickém cervikálním stěru:
2-4 mg denně v týdnu před odběrem dalšího stěru.

Vynechaná dávka má být aplikována ihned, jakmile si vzpomenete, pokud to není déle než 12 hodin. V případě, že je to později, má být vynechaná dávka přeskočena a dále se má pokračovat v obvyklém dávkovacím schématu.

Způsob podání

Tablety mají být polknuty s malým množstvím vody nebo jiného nápoje nejlépe každý den ve stejnou dobu. Je důležité užít celkovou denní dávku najednou (viz bod 4.4).

Pro počáteční a pokračující léčbu postmenopauzálních příznaků se má používat nejnižší účinná dávka a co nejkratší dobu (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 zahájit léčbu přípravkem Ovestin jeden týden po ukončení cyklu.

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. deficit 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 onemocnění jater v anamnéze, pokud se jaterní testy nevrátily do normálu
- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Porfýrie

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

- Léčba postmenopauzálních symptomů hormonální substitucí má 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) se má 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 zdravotní stav každé pacientky. Ženy je třeba upozornit na to, jaké změny v prsou mají 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 patientek.

Stavy, které vyžadují 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 pečlivě 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
 - Porucha funkce 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 pro okamžité 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

Klinické studie ukázaly, že rozdělená denní dávka a dlouhodobé užívání vysokých dávek estriolu může vést ke stimulaci endometria. Navíc jedna epidemiologická studie ukázala, že dlouhodobá léčba nízkými dávkami perorálního estriolu může zvýšit riziko vzniku karcinomu endometria. Toto hlášené zvýšení rizika vzniku karcinomu endometria u uživatelé samotného estrogenu kolísá mezi 2 až 12násobným zvýšením oproti pacientkám, které estrogen neužívají, v závislosti na trvání léčby a dávce estrogenu a mizí během přibližně jednoho roku po ukončení léčby. Zvýšené riziko se týká hlavně méně invazivních a vysoce diferencovaných tumorů.

U žen s intaktní dělohou mají být provedena následující opatření:

- Celková denní dávka má být užívána najednou.
- Pacientka má být informována, že má kontaktovat lékaře, pokud se objeví vaginální krvácení. Vaginální krvácení během léčby má být vždy vyšetřeno.
- Během dlouhodobé léčby má být endometrium sledováno nejméně jednou ročně.
- Alternativně je možné přidat gestagen minimálně na 12-14 dní každého kalendářního měsíce.

Při rozhodování, zda monitorovat endometrium nebo přidat gestagen, je třeba zvážit zvýšené riziko rakoviny prsu spojené s kombinovanou estrogen-gestagenní léčbou. Nic nenasvědčuje tomu, že by léčba perorálním estriolem samotným zvyšovala riziko rakoviny prsu.

Neomezená estrogenová stimulace může vést k premaligní nebo maligní transformaci reziduálních ložisek endometriózy. Proto má být zváženo doplnění progestagenu k estrogenové substituční léčbě u žen, které podstoupily hysterektomii kvůli endometrióze, pokud je známo, že mají reziduální endometriózu.

Během prvních měsíců léčby se může objevit průlomové krvácení a špinění.

Jestliže se průlomové krvácení a špinění objeví po určité době léčby nebo pokračuje i po vysazení léčby, musí být vyšetřena příčina, což může zahrnovat biopsii endometria určenou k vyloučení endometriální malignity.

Karcinom prsu

Celkové údaje prokazují zvýšené riziko karcinomu prsu u žen užívajících kombinaci estrogen-gestagen nebo HRT obsahující pouze samotný estrogen, a to v závislosti na délce užívání HRT.

Kombinovaná léčba estrogenem a progestagenem

Randomizované placebem kontrolované hodnocení (Women's Health Initiative, WHI) a metaanalýza prospektivních epidemiologických studií shodně uvádějí zvýšené riziko karcinomu prsu u žen užívajících kombinovanou estrogen-gestagenní HRT. Zvýšení rizika vzniku karcinomu prsu se projeví po přibližně 3 (1-4) letech léčby (viz bod 4.8).

Léčba samotným estrogenem

Ve studii WHI nebylo zjištěno žádné zvýšení rizika karcinomu prsu u žen, které absolvovaly hysterektomii a užívaly HRT obsahující samotný estrogen. Z observačních studií bylo převážně zjištěno malé zvýšení rizika diagnózy karcinomu prsu, které je významně nižší, než riziko zjištěné u patientek užívajících kombinace estrogen-gestagen (viz bod 4.8).

Výsledky rozsáhlé metaanalýzy prokázaly, že po ukončení léčby zvýšené riziko v průběhu času klesá a doba potřebná k navrácení na výchozí úroveň závisí na délce předchozího užívání HRT. Pokud byla HRT užívána déle než 5 let, riziko může přetrvávat 10 let i déle.

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 populační studii případů a kontrol zahrnující 3 345 žen s invazivním karcinomem prsu a 3 454 kontrol nebyla nalezena souvislost v nárůstu rizika karcinomu prsu oproti jiným estrogenům. Klinické důsledky těchto nálezů však nejsou dosud známy. Proto je důležité, že riziko diagnostikovaného karcinomu prsu je diskutováno s pacientkou a je zvažován známý prospěch z léčby HRT.

Karcinom ovarií

Karcinom ovarií je mnohem vzácnější než karcinom prsu.

Epidemiologické důkazy z rozsáhlé metaanalýzy naznačují mírně zvýšené riziko karcinomu ovarií u žen, které užívají HRT obsahující samotný estrogen či kombinaci estrogen-progestagen. Toto riziko se projeví během 5 let užívání a po vysazení léčby se postupně snižuje.

Některé jiné studie, včetně hodnocení WHI, naznačují, že užívání kombinované HRT může být spojeno s podobným nebo o něco nižším rizikem (viz bod 4.8). Není jasné, zda dlouhodobé užívání slabých estrogenů (jako je Ovestin) vede k rozdílnému riziku, než je tomu u jiných přípravků

obsahujících pouze estrogen.

Žilní tromboembolismus

HRT je spojována s 1,3 až 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). Tyto studie nezahrnovaly přípravek Ovestin, a vzhledem k nedostatku údajů, není známo, zda přípravek Ovestin přináší stejné riziko.

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 se nemá obnovit dříve, než bude žena opět plně pohyblivá.

Pokud se Ovestin používá v indikaci „Předoperační a pooperační léčba ...“, je třeba zvážit přínos profylaktické léčby proti riziku trombózy.

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 zjištěna trombofilní porucha, která je spojována s trombózou u členů rodiny, nebo pokud se jedná o „závažnou“ poruchu (např. deficit antitrombinu, proteinu S nebo proteinu C nebo kombinace poruch), je HRT kontraindikována.

U žen, které jsou již chronicky léčeny antikoagulačními přípravky, je nutno pečlivě zvážit poměr přínosů a rizik léčby HRT.

Pokud po zahájení léčby dojde ke vzniku VTE, je třeba přípravek Ovestin 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)

Randomizovaná kontrolovaná hodnocení neposkytla žádný důkaz ochrany před infarktem myokardu u žen se stávající ICHS nebo bez ní, které užívaly kombinovanou léčbu estrogenem a gestagenem nebo HRT obsahující samotný estrogen.

Kombinovaná léčba estrogenem a gestagenem

Relativní riziko vzniku ICHS je po dobu užívání kombinované estrogen-gestagenní HRT mírně zvýšené. Vzhledem k tomu, že základní absolutní riziko ICHS do značné míry závisí na věku, je počet dalších případů ICHS vyvolaných užíváním kombinace estrogen-gestagen u zdravých žen před menopauzou velmi nízký, ale s pokročilým věkem se zvyšuje.

Samotný estrogen

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

Ischemická cévní mozková příhoda

Léčba kombinací estrogen-gestagen a samotným estrogenem je spojována až s 1,5násobným zvýšením rizika vzniku ischemické cévní mozkové příhody. Relativní riziko se nemění s věkem ani s dobou uplynulou od menopauzy. Vzhledem k tomu, že základní riziko mozkové příhody je značně závislé na věku, se bude celkové riziko vzniku mozkové příhody u žen užívajících HRT s věkem zvyšovat (viz bod 4.8).

Zvýšení hodnot ALT

V průběhu klinických studií s kombinovanou léčbou virové hepatitidy C (HCV) léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s nebo bez dasabuvirem, bylo prokazatelně častější zvýšení hladin ALT na více než pětinašobek horní hranice normálních hodnot (ULN) u žen, které užívají léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC). Kromě toho bylo také u pacientek léčených glekaprevirem/pibrentasvirem pozorováno zvýšení ALT, a to zejména u žen užívajících přípravky s obsahem ethinylestradiolu, jako jsou CHC. Ženy užívající léčivé přípravky obsahující jiné estrogeny než ethinylestradiol, jako je například estradiol, měly zvýšení hladin ALT obdobné jako ženy, které neužívaly žádné estrogeny. Avšak vzhledem k omezenému počtu žen užívajících jiné typy estrogenů je nutná opatrnost při současném podávání s kombinovanou léčbou léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirem nebo bez něj a také léčbou glekaprevirem/pibrentasvirem. Viz bod 4.5.

Další stavy

- Estrogeny mohou vyvolávat retenci tekutin, a proto je třeba bedlivě sledovat pacientky trpící srdeční či renální dysfunkcí.
- Estriol je slabý gonadotropní inhibitor bez jiných významných účinků na endokrinní systém.
- 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 k použití jako antikoncepce.
- Exogenní estrogeny mohou vyvolat nebo zhoršit příznaky dědičného a získaného angioedému.

Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Z klinické praxe nejsou známy žádné případy interakcí mezi přípravkem Ovestin a jinými léčivými přípravky. Ačkoli jsou údaje omezené, interakce mezi přípravkem Ovestin a jinými léčivými přípravky se může objevit. Následující interakce byly popsány při užívání kombinované perorální antikoncepce, které mohou být také relevantní pro přípravek Ovestin.

Metabolismus estrogenů 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.

Rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) mohou indukovat metabolismus estrogenů.

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

Vliv HRT s estrogeny na jiné léčivé přípravky

Při současném užívání hormonálních kontraceptiv obsahujících estrogeny byl prokázán významný pokles plazmatických hladin lamotriginu způsobený indukci glukuronidace lamotriginu. To může snížit kontrolu epileptických záchvatů. Ačkoli potenciální interakce mezi hormonální substituční terapií a lamotriginem nebyla studována, předpokládá se, že existuje podobná interakce, která může vést ke snížení kontroly epileptických záchvatů u žen užívajících oba léčivé přípravky současně.

Farmakodynamické interakce

Během klinických studií s kombinovanou léčbou virové hepatitidy C (HCV) léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s nebo bez dasabuvirem, bylo prokázáno častější zvýšení hladin ALT na více než 5násobek horní hranice normálních hodnot (ULN) u žen, které užívají léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC). Ženy užívající léčivé přípravky obsahující jiné estrogeny, jako je například estradiol, měly zvýšení hladin ALT obdobné jako ženy, které neužívaly žádné estrogeny. Avšak vzhledem k omezenému počtu žen užívajících jiné typy estrogenů, je nutná opatrnost s kombinovanou léčbou léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirem nebo bez něj a také léčbou glekaprevirem/pibrentasvirem. (viz bod 4.4)

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita

Přípravek Ovestin může být užíván k léčbě žen, které jsou infertilní z důvodu cervikální sterility. Neočekává se, že by léčba estriolem měla postnatální následky, pokud je jeho podávání ukončeno předtím, než dojde k implantaci.

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 přípravek Ovestin ovlivňuje schopnost pacientky řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Z literatury a sledování bezpečnosti byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky
Poruchy metabolismu a výživy	Retence tekutin
Gastrointestinální poruchy	Nauzea
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Diskomfort a bolest prsů Postmenopauzální špinění Cervikální výtok
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Příznaky podobné chřipce

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

Ostatní nežádoucí účinky byly hlášeny v souvislosti s estrogen-gestagení léčbou.

- Onemocnění žlučníku
- Kožní a subkutánní onemocnění: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulární purpura
- Možná demence u osob starších 65 let (viz bod 4.4)

Riziko karcinomu prsu

- U žen užívajících kombinovanou léčbu estrogenem a gestagenem po dobu přesahující 5 let bylo hlášeno až dvojnásobně zvýšené riziko diagnózy karcinomu prsu.
- Zvýšení rizika u žen léčených samotným estrogenem je nižší než riziko pozorované u pacientek užívajících kombinace estrogen-gestagen.
- Míra rizika závisí na délce užívání (viz bod 4.4).
- Dále jsou uvedeny odhady absolutního rizika založené na výsledcích největší metaanalýzy prospektivních epidemiologických studií a největšího randomizovaného placebem kontrolovaného hodnocení (studie WHI).

Největší metaanalýza prospektivních epidemiologických studií

Odhad dodatečného rizika vzniku karcinomu prsu po pětiletém užívání u žen s BMI 27 (kg/m²)

Věk při zahájení HRT (roky)	Incidence na 1 000 žen, které HRT nikdy neužívaly po dobu pěti let sledování (50–54 let)*	Poměr rizik	Další případy na 1 000 žen, které užívaly HRT po dobu pěti let sledování
HRT obsahující samotný estrogen			
50	13,3	1,2	2,7
Kombinace estrogen-gestagen			
50	13,3	1,6	8,0

* Odvozeno ze základní incidence karcinomu prsu v Anglii v roce 2015 u žen s BMI 27 (kg/m²).

Odhad dodatečného rizika vzniku karcinomu prsu po desetiletém užívání u žen s BMI 27 (kg/m²)

Věk při zahájení HRT (roky)	Incidence na 1 000 žen, které HRT nikdy neužívaly po dobu deseti let sledování (50–59 let)*	Poměr rizik	Další případy na 1 000 žen, které užívaly HRT po dobu deseti let sledování
HRT obsahující samotný estrogen			
50	26,6	1,3	7,1
Kombinace estrogen-progestagen			
50	26,6	1,8	20,8

*Odvozeno ze základní incidence v Anglii v roce 2015 u žen s BMI 27 (kg/m²).

Pozn.: Vzhledem k tomu, že profil incidence karcinomu prsu se v jednotlivých státech EU liší, počet dodatečných případů karcinomu prsu se bude také úměrně lišit.

Americká studie WHI – Dodatečné riziko karcinomu prsu po pětiletém užívání

Věkové rozmezí (roky)	Výskyt na 1 000 žen ve skupině užívající placebo více než 5 let	Poměr rizik (95% CI)	Další případy na 1 000 žen, které užívaly HRT více než 5 let (95% CI)
Samotné estrogeny (CEE)			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6–0)*
Estrogen + gestagen (CEE+MPA) ‡			
50-79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0-9)

‡ Když se analýza omezila na ženy, které před vstupem do studie neužívaly HRT, nebylo patrné žádné zvýšení

rizika v průběhu prvních 5 let léčby, po 5 letech bylo riziko vyšší než u žen, které HRT neužívaly.

*WHI u žen bez dělohy, která neprokázala zvýšení rizika karcinomu prsu.

Riziko rakoviny endometria

Postmenopauzální ženy s dělohou

Riziko rakoviny endometria je asi 5 případů na každých 1000 žen s dělohou, které neužívají HRT. U žen s dělohou se použití čistě estrogenové HRT nedoporučuje, protože zvyšuje riziko rakoviny endometria (viz bod 4.4).

V závislosti na délce užívání samotného estrogenu a dávce estrogenu kolísá zvýšené riziko rakoviny endometria v epidemiologických studiích mezi 5 a 55 případy navíc na každých 1000 žen ve věku 50 až 65 roků.

Přidání progestagenu k čistě estrogenové léčbě po dobu 12 dní cyklu může tomuto zvýšenému riziku předcházet.

Ve studii Million Women Study užívání kombinované (sekvenční nebo kontinuální) HRT po dobu 5 let nezvýšilo riziko rakoviny endometria (RR 1,0 (0,8-1,2)).

Karcinom ovarií

Užívání HRT obsahující samotný estrogen nebo kombinaci estrogen-gestagen je spojeno s mírně zvýšeným rizikem diagnózy karcinomu ovarií (viz bod 4.4).

Podle metaanalýzy 52 epidemiologických studií existuje u žen, které v současnosti užívají HRT, zvýšené riziko karcinomu ovarií oproti ženám, které HRT nikdy neužívaly (RR 1,43, 95% CI 1,31-1,56). U žen ve věku 50-54 let, které užívaly HRT po dobu 5 let, připadá přibližně 1 případ navíc na 2 000 pacientek. U žen ve věku 50-54 let, které HRT neužívají, bude během 5letého období diagnostikován karcinom ovarií přibližně u 2 žen z 2 000.

Riziko žilního tromboembolismu

HRT je spojována s 1,3 až 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 používání. Věkové rozmezí (roky)	Výskyt na 1 000 žen ve skupině užívající placebo více než 5 let	Poměr rizik (95% CI)	Další případy na 1 000 žen, které užívaly HRT
Samotný perorální estrogen*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Perorální kombinace estrogen-gestagen			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

* Studie u žen bez dělohy

Riziko ischemické choroby srdeční

Riziko vzniku ischemické choroby srdeční u žen ve věku nad 60 let užívajících HRT obsahující kombinaci estrogen-gestagen se mírně zvyšuje (viz bod 4.4).

Riziko ischemické cévní mozkové příhody

Léčba samotným estrogenem a kombinací estrogen-gestagen je spojována až s 1,5násobným zvýšením relativního rizika vzniku ischemické cévní mozkové příhody. Riziko hemoragické cévní 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 cévní mozkové příhody u žen užívajících HRT s přibývajícím věkem zvyšovat, viz bod 4.4.

Studie WHI - Dodatečné riziko vzniku ischemické cévní mozkové příhody*5 po pětiletém užívání

Věkové rozmezí (roky)	Výskyt na 1 000 žen ve skupině užívající placebo více než 5 let	Poměr rizik (95% CI)	Další případy na 1 000 žen, které užívaly HRT více než 5 let
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

*5 Bez rozlišení mezi ischemickou a hemoragickou cévní mozkovou příhodou.

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

4.9 Předávkování

Akutní toxicita estriolu u zvířat je velmi nízká. Proto nejsou očekávány toxické příznaky, pokud se užije najednou více tablet. V případech akutního předávkování se však 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, což je způsobeno krátkým retenčním časem v jádrech endometriálních buněk. Nahrazuje sníženou produkci estrogenu u žen v menopauze a zmírňuje menopauzální příznaky. Estriol je účinný zvláště při léčbě urogenitálních příznaků. Při atrofii dolní části urogenitálního traktu navozuje estriol normalizaci urogenitálního epitelu a usnadňuje obnovu normální mikroflóry a fyziologického pH ve vagíně. V důsledku toho zvyšuje odolnost buněk urogenitálního epitelu vůči infekci a zánětu a tím zmírňuje potíže, jako je dyspareunie, suchost, svědění, vaginální a močové infekce, potíže s močením a mírná inkontinence moči.

Informace z klinických studií

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání je estriol rychle a téměř kompletně absorbován z gastrointestinálního traktu.

Distribuce

Maximální plazmatické hladiny nekonjugovaného estriolu je dosaženo během 1 hodiny po podání. Po perorálním podání 8 mg estriolu je $C_{\max}$ přibližně 200 ng/ml, $C_{\min}$ přibližně 20 ng/ml a C_{average} přibližně 40 ng/ml.

Biotransformace

Téměř veškerý estriol (90 %) je vázán v plazmě na albumin 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 v konjugované podobě jako výsledný produkt metabolismu je vylučován především močí. Pouze malá část ($\pm 2\%$) je vylučována stolicí, zejména v podobě nekonjugovaného estriolu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Žádné zvláštní údaje.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Amylopektin, magnesium-stearát, bramborový škrob, monohydrát laktózy

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě $2\text{ }^{\circ}\text{C} - 25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek Ovestin je balen do protlačovacího PVC blistru opatřeného hliníkovou fólií s tepelně nanesenou vrstvou v místě kontaktu s tabletami. Blistry jsou baleny v krabici.

Velikost balení: 10, 30 tablet

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek 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/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

56/111/70-A/C

9. DATUM REGISTRACE/DATUM PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. července 1970
Datum posledního prodloužení registrace: 30. června 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

28. 11. 2023