

Příloha I
Seznam léčivých přípravků a forem

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyslený název	INN + síla	Léková forma	Způsob podání
Rakousko	Pharmazeutische Fabrik Montavit Ges.M.B.H	Montadiol	Estradiolum hemihydricum 0,1033 mg/g	Krém	Vaginální podání
Rakousko	Pharmazeutische Fabrik Montavit Ges.M.B.H	Linoladiol	Estradiolum hemihydricum 0,1033 mg/g	Vaginální emulze	Vaginální podání
Bulharsko	Dr. August Wolff Gmbh & Co. Kg Arzneimittel	Линоладиол N	Estradiolum hemihydricum 0,01033 g/100 g	Vaginální krém	Vaginální podání
Chorvatsko	Dr. August Wolff Gmbh & Co. Kg Arzneimittel	Linoladiol	Estradiolum hemihydricum 0,01033 g	Vaginální krém	Vaginální podání
Česká republika	Dr. August Wolff Gmbh & Co. Kg Arzneimittel	Linoladiol N	Estradiolum hemihydricum 0,01033 g/100 g	Vaginální krém	Vaginální podání
Estonsko	Dr. August Wolff Gmbh & Co. Kg Arzneimittel	Linoladiol N	Estradiolum hemihydricum 0,01033 g/100 g	Vaginální krém	Vaginální podání
Německo	Dr. August Wolff Gmbh & Co. Kg Arzneimittel	Estradiol-Hemihydrat Wolff	Estradiolum hemihydricum 0,01033 g/100 g	Vaginální krém	Vaginální podání
Německo	Dr. August Wolff Gmbh & Co. Kg Arzneimittel	Linoladiol N	Estradiolum hemihydricum 0,01033 g/100 g	Vaginální krém	Vaginální podání
Maďarsko	Dr. August Wolff Gmbh & Co. Kg Arzneimittel	Linoladiol	Estradiolum hemihydricum 0,01033 g/100 g	Vaginální krém	Vaginální podání
Lotyšsko	Dr. August Wolff Gmbh & Co. Kg Arzneimittel	Linoladiol N	Estradiolum hemihydricum 0,01033 g	Vaginální krém	Vaginální podání
Litva	Dr. August Wolff Gmbh & Co. Kg Arzneimittel	Linoladiol N	Estradiolum hemihydricum 0,01033 g/100 g	Vaginální krém	Vaginální podání
Slovensko	Dr. August Wolff Gmbh & Co. Kg Arzneimittel	Linoladiol N	Estradiolum hemihydricum 0,01033 g	Vaginální krém	Vaginální podání

Příloha II

Vědecké závěry

Vědecké závěry

Evropská komise dne 4. dubna 2019 zahájila postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES a požádala výbor PRAC o posouzení dopadu výše uvedených obav na poměr přínosů a rizik léčivých přípravků pro topické použití obsahujících estradiol (0,01 % hmotn.) a o vydání doporučení, zda má být rozhodnutí o registraci těchto přípravků zachováno, pozměněno, pozastaveno nebo zrušeno.

Výbor PRAC přijal dne 16. ledna 2020 doporučení, jež bylo poté v souladu s čl. 107k směrnice 2001/83/ES posouzeno koordinační skupinou CMDh.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem PRAC

Léčivou látkou v těchto přípravcích je syntetický 17 β -estradiol, chemicky a biologicky identický s endogenním lidským estradiolem, který je zodpovědný za primární a sekundární ženské pohlavní znaky. Po vaginální aplikaci je estradiol absorbován vaginálním epitelem, ve kterém způsobuje nárůst počtu povrchových a intermediárních buněk a snížení počtu bazálních buněk. Je určen ke zmírnění příznaků vaginální atrofie nebo genitourinárního syndromu v menopauze, který je definován jako soubor subjektivních a objektivních příznaků spojených se snížením estrogenu a dalších pohlavních steroidů a který zahrnuje změny v oblasti labia majora/minora, klitorisu, vestibulu / poševního vchodu, vaginy, močové trubice a močového měchýře.

Tento postup přezkoumání byl zahájen poté, co údaje ukázaly vysokou plazmatickou hladinu estradiolu (srovnatelnou s hladinou estradiolu u přípravků pro systémovou hormonální substituční terapii) nacházející se nad referenčním rozmezím hodnot postmenopauzální sérové hladiny estradiolu popsaném v literatuře (od 10 do 50 pg/ml) po vaginálním podání léčivých přípravků obsahujících 100 mikrogramů estradiolu na gram.

Evropská komise dne 4. dubna 2019 zahájila postup přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES a požádala výbor PRAC o posouzení dopadu výše uvedených obav na poměr přínosů a rizik léčivých přípravků pro topické použití obsahujících estradiol (0,01 % hmotn.) a o vydání doporučení, zda mají být příslušná rozhodnutí o registraci těchto přípravků zachována, pozměněna, pozastavena nebo zrušena.

Rozsah tohoto postupu je omezen na léčivé přípravky pro topické použití (krém, emulze) obsahující estradiol (0,01 % hmotn.).

Tyto přípravky jsou na trhu v Rakousku, Bulharsku, Chorvatsku, České republice, Estonsku, Německu, Maďarsku, Lotyšsku, Litvě a na Slovensku.

Dne 9. prosince 2019 jeden z držitelů rozhodnutí o registraci (Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel) předložil podrobné důvody pro přezkoumání doporučení výboru PRAC týkající se závěrů učiněných ohledně farmakokinetické studie (studie SCO 5109), aplikovatelnosti základních informací o přípravku uvedených u přípravků pro hormonální substituční terapii na informace o přípravku pro léčivé přípravky pro topické použití obsahující estradiol (0,01 % hmotn.) a ohledně opatření k minimalizaci rizik doporučených výborem PRAC.

Na základě všech dostupných údajů a poté, co pečlivě posoudil důvody pro přezkoumání, setrval výbor PRAC na svém stanovisku, že systémová expozice estradiolu nad normální postmenopauzální rozmezí po jednorázovém podání léčivých přípravků pro topické použití obsahujících estradiol (0,01 % hmotn.) vede k závažným obavám ohledně bezpečnostních rizik těchto přípravků, neboť na základě dostupných údajů nelze vyloučit nežádoucí účinky spojené se systémovou expozicí estradiolu.

Bylo skutečně pozorováno významné zvýšení systémového estradiolu na pětinasobek horní hranice referenčních postmenopauzálních hladin estradiolu v séru 10–20 pg/ml a rovněž zvýšení nad horní

referenční hranici 50 pg/ml. Zvýšenou hladinu estradiolu nad menopauzální hodnoty lze navíc pozorovat až 36 hodin po podání.

Navzdory omezeným dostupným údajům, neboť nebyly provedeny žádné studie ke stanovení vhodné dávky a byla provedena pouze jedna placebem kontrolovaná klinická studie na podporu účinnosti u omezené skupiny pacientek a s omezenou dobou používání (4 týdny), se účinnost ve schválené indikaci považuje za dostatečně prokázanou v porovnání s placebem po dobu 4 týdnů léčby.

Z hlediska bezpečnosti nelze navzdory široké expozici přípravkům po jejich uvedení na trh učinit žádné definitivní závěry ohledně bezpečnostního profilu při používání déle než 4 týdny pouze na základě hlášení individuálních bezpečnostních případů a vzhledem k nízkému počtu hlášených případů.

Tuto skutečnost však nelze interpretovat jako ujištění o nepřítomnosti rizika. Vzhledem k povaze těchto přípravků (topické) a skutečnosti, že jsou na trhu již po desetiletí, lze očekávat značnou míru nedostatečného oznamování nežádoucích účinků těchto léčivých přípravků. Předpokládá se, že většina pacientek léčených estradiolem 0,01 % hmotn. bude vyššího věku a bude trpět základními onemocněními, což by mohlo snížit pravděpodobnost identifikace nežádoucích účinků jako potenciálně spojených s expozicí estradiolu a jejich nahlášení.

V databázi EudraVigilance byly identifikovány případy hlášení systémových nežádoucích účinků po topickém podání krému s estradiolem 0,01 % hmotn.

V těchto případech byly hlášeny převážně závažné účinky týkající se rizik, o nichž je známo, že jsou spojena s používáním estradiolu při hormonální substituční terapii (rakovina prsu, cévní mozkové příhody a ztlustění endometria). Ve většině z těchto případů však byla souběžně užívána hormonální substituční terapie, zatímco bylo předepsáno dlouhodobé používání krému s vysokou koncentrací estradiolu. Nebylo však možné vyloučit potenciální přídatný účinek vaginálního krému s estradiolem k rizikům spojeným s hormonální substituční terapií.

Ve většině všech hlášených případů bylo přítomno několik zavadějících faktorů a systémové nežádoucí účinky spojené pouze s léčivými přípravky pro intravaginální použití obsahujícími 100 mikrogramů estradiolu na gram nelze vyloučit. Nicméně vzhledem k známé skutečnosti nedostatečného oznamování, zejména v případě topických přípravků, a s ohledem na cílovou populaci (postmenopauzální ženy s mnoha souběžně užívanými léky a rizikovými faktory) nelze nepřítomnost nezkreslených hlášení vysvětlovat jako nepřítomnost rizika. Navíc je obecně obtížné identifikovat signály týkající se příhod, které jsou předmětem zájmu, jako je karcinom, zejména při omezeném souboru údajů. Ačkoli nebylo možné identifikovat žádnou významnou novou bezpečnostní obavu na základě nyní dostupných hlášených údajů, vzhledem k jejich nedostatku není možné učinit definitivní závěry ohledně bezpečnosti léčivých přípravků pro topické použití obsahujících 0,01% hmotn. estradiol v situaci po uvedení přípravku na trh.

Údaje o bezpečnosti pocházející z literatury jsou rovněž velmi kusé. Jediná studie (SCO 5174), ve které bylo identifikováno 83 nezávažných nežádoucích účinků léčivého přípravku u 29 pacientek z 51 léčených pacientek, zkoumala pouze 4 týdny léčby. Kromě toho není zdokumentována dlouhodobá expozice léčivým přípravkům pro topické použití obsahujícím 0,01% hmotn. estradiol. Většina stávajících studií byla zaměřena na přípravky s nízkou dávkou estradiolu, které vykazovaly odlišné vlastnosti než vysokodávkové přípravky s estradiolem. Ačkoli přezkum literatury neodhalil žádnou novou bezpečnostní obavu, celkově přetrvává nedostatek informací o bezpečnosti léčivých přípravků pro topické použití obsahujících 0,01% hmotn. estradiol při dlouhodobém používání.

Výbor PRAC se poradil s ad hoc expertní skupinou gynekologů a zástupců pacientek o klinickém používání těchto léčivých přípravků a rovněž o délce jejich používání. Odborníci se celkově shodli na tom, že na topické použití přípravků obsahujících estradiol o vysoké síle k léčbě vaginální atrofie u postmenopauzálních žen se, pokud se vůbec používají, nahlíží jako na omezenou léčebnou možnost

druhé linie s nejistými přínosy a riziky v porovnání s nízkodávkovými topickými přípravky. Kromě toho byli odborníci toho názoru, že použití těchto vysokodávkových přípravků s topickým podáním by mělo být omezeno na maximálně 4 týdny, zejména s ohledem na dosažené hladiny systémové expozice a na velmi omezené dostupné údaje týkající se bezpečnostního profilu dlouhodobého používání.

Ve světle výše uvedených informací, zejména závažnosti nežádoucích účinků spojených se systémovou expozicí estradiolu (např. riziko žilní tromboembolie, mozkové příhody, rakoviny vaječníku, endometriálního karcinomu), a skutečnosti, že tyto léčivé přípravky mají působit lokálně, a zamýšleného použití (topická léčba příznaků vaginální atrofie v důsledku nedostatku estrogenu) setrval výbor PRAC na svém stanovisku, že použití těchto přípravků má být omezeno na jednorázovou léčbu po dobu nanejvýš 4 týdnů.

Přetrvávají-li příznaky i po 4 týdnech, je nutné zvážit alternativní terapie.

Výbor PRAC rovněž zhodnotil přiměřenost velikosti balení přípravků a usoudil, že velikost balení 25 g je adekvátní velikostí pro 4týdenní léčebný cyklus. Velikosti balení větší než 25 g by mohly vést k používání přípravku déle než 4 týdny, a proto by tyto velikosti balení neměly být schváleny.

Výbor PRAC rovněž požadoval, aby byly aktualizovány informace o přípravku s ohledem na stávající klinické poznatky o bezpečnosti estrogenových přípravků pro vaginální podání, u kterých dochází k vyšší systémové expozici estrogenu, než je normální postmenopauzální rozpětí, zejména s ohledem na související rizika, jako jsou tromboembolické příhody, rakovina prsu a endometriální karcinom. Informace o přípravku by se měly řídit prvky pro estrogenové přípravky pro vaginální podání, u kterých dochází k vyšší systémové expozici estrogenu, než je normální postmenopauzální rozpětí, v souladu se základními informacemi o přípravku pro přípravky hormonální substituční terapie. Rozlišení mezi nežádoucími příhodami hlášenými pro tyto přípravky a nežádoucími příhodami, které byly pozorovány jako účinek skupiny léčiv u hormonální substituční terapie, v bodě 4.8 souhrnu údajů o přípravku se považovalo za dostatečně jasné v informacích o přípravku.

Ke zvýšení povědomí mezi zdravotnickými pracovníky a pacienty ohledně omezení doby používání na 4 týdny požadoval výbor PRAC, aby bylo do vnějšího a vnitřního obalu těchto léčivých přípravků začleněno upozornění v rámečku (tzv. „boxed warning“). Kromě toho by měla být síla přípravků uvedena rovněž v mikrogramech na gram krému/emulze.

Dále bylo schváleno přímé sdělení zdravotnickým pracovníkům a plán komunikace za účelem informování příslušných zdravotnických pracovníků o nových doporučeních a opatřeních k minimalizaci rizik.

Zdůvodnění doporučení výboru PRAC

Vzhledem k tomu, že:

- Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC) zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES pro léčivé přípravky pro topické použití obsahující estradiol (0,01 % hmotn.).
- Výbor PRAC přezkoumal veškeré předložené údaje s ohledem na riziko nežádoucích účinků léčivého přípravku v důsledku systémové absorpce estradiolu. Tyto údaje zahrnují odpovědi předložené držiteli rozhodnutí o registraci, publikovanou literaturu, spontánní hlášení a rovněž výsledek konzultace ad hoc expertní skupiny gynekologů a zástupců pacientů, Výbor PRAC rovněž zvážil důvody předložené jedním držitelem rozhodnutí o registraci (Dr. August Wolff GmbH & Co. KG) na základě jeho žádosti o přezkoumání doporučení výboru PRAC.

- Výbor PRAC usoudil, že účinnost léčivých přípravků pro topické použití obsahujících estradiol (0,01 % hmotn.) byla dostatečně prokázána v porovnání s placebem po dobu 4 týdnů léčby při léčbě příznaků vaginální atrofie v důsledku nedostatku estrogenu u žen po menopauze.
- Ve světle aktuálně dostupných údajů dospěl výbor PRAC k závěru, že po topickém použití léčivých přípravků pro topické použití obsahujících estradiol (0,01 % hmotn.) dochází k systémové expozici nad normální postmenopauzální rozmezí, což vyžaduje zavedení opatření na minimalizaci rizik.
- Výbor PRAC zaznamenal, že údaje o bezpečnosti a účinnosti léčby delší než 4 týdny a rovněž opakovaného používání léčivých přípravků pro topické použití obsahujících estradiol (0,01 % hmotn.) buď chybí, nebo jsou velmi omezené. Proto, s ohledem na omezené údaje, systémovou expozici estradiolu nad normální postmenopauzální rozmezí u těchto přípravků a rizika spojená se systémovou expozicí estrogenu, by se tyto přípravky měly používat pouze po dobu jediného léčebného období maximálně 4 týdny dlouhého.
- Výbor PRAC rovněž usoudil, že je nutné aktualizovat informace o přípravku s ohledem na stávající klinické poznatky o bezpečnosti estrogenových přípravků pro vaginální podání, u kterých dochází k vyšší systémové expozici estrogenu, než je normální postmenopauzální rozpětí, zejména s ohledem na rizika tromboembolických příhod, rakoviny prsu a endometriálního karcinomu.
- K minimalizaci rizika dlouhodobého nebo opakovaného používání a k zajištění dodržování doporučené doby používání pacientkami by neměla maximální velikost balení léčivého přípravku přesáhnout 25 g.
- A nakonec výbor PRAC usoudil, že je zapotřebí aktualizovat informace o přípravku, aby se zvýšilo povědomí o síle těchto léčivých přípravků a o maximální délce období léčby. Kromě toho se výbor shodl na přímém sdělení zdravotnickým pracovníkům za účelem zdůraznění omezeného používání a upozornění, spolu s časovými lhůtami pro jeho distribuci.

Ve světle výše uvedených skutečností a s ohledem na dostupné údaje, včetně podrobného zdůvodnění předloženého společností Dr. August Wolff GmbH & Co. KG během fáze přezkumu, dospěl výbor PRAC k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků pro topické použití obsahujících estradiol (0,01 % hmotn.) zůstává příznivý pod podmínkou provedení změn v informacích o přípravku a dalších opatření k minimalizaci rizik, jak je popsáno v tomto doporučení.

Stanovisko skupiny CMDh

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC souhlasí skupina CMDh s celkovými závěry a odůvodněním doporučení výboru PRAC.

Celkové shrnutí

Skupina CMDh tudíž nadále považuje poměr přínosů a rizik léčivých přípravků pro topické použití obsahujících estradiol (0,01 % hmotn.) za příznivý pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny výše popsané změny.

Skupina CMDh proto doporučuje změnu podmínek rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky pro topické použití obsahující estradiol (0,01 % hmotn.).

Příloha III

Změny relevantních bodů informací o přípravku

Poznámka:

Tyto změny relevantních bodů souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace jsou výsledkem procedury přezkoumání (referralu).

Informace o přípravku mohou být následně aktualizovány příslušnými orgány členských států, dle potřeby v součinnosti s referenčním členským státem v souladu s kapitolou 4 hlavy III směrnice 2001/83/ES.

A. Souhrn údajů o přípravku

- **Bod 1 Název přípravku**

[V tomto bodě se uvádí síla v mikrogramech/g]

{(Smyšlený) název síla (v mikrogramech/g)¹ léková forma}

[...]

- **Bod 4.1 Terapeutické indikace**

[Z tohoto bodu se odstraní všechny věty a doplní se následující]

Léčba příznaků vaginální atrofie způsobené nedostatkem estrogenů u postmenopauzálních žen.

Zkušenosti s léčbou žen starších 65 let jsou omezené.

- **Bod 4.2 Dávkování a způsob podání**

[Vloží se níže uvedený text a nahradí se jím stávající text tohoto bodu]

K zahájení a pokračování léčby postmenopauzálních symptomů se má používat nejnižší účinná dávka po nejkratší možnou dobu (viz také bod 4.4).

Způsob podání:

Krém k vaginálnímu podání

[smyšlený název] se podává pomocí aplikátoru.

Aplikátor je nutné po každém použití očistit teplou vodou.

Léčbu lze zahájit v kterýkoli vhodný den.

[Smyšlený název] se nesmí používat bezprostředně před pohlavním stykem nebo jako lubrikant, aby se zabránilo možným nežádoucím účinkům u partnera.

Používání přípravku [smyšlený název] spolu s latexovými výrobky (např. kondomy, pesary) může omezit funkčnost těchto výrobků, a tak snížit jejich spolehlivost, protože přípravek [smyšlený název] obsahuje pomocné látky (další složky, zejména stearáty).

Počáteční dávka: Jedna dávka z naplněného aplikátoru (= 2 g krému) se aplikuje před uložením se ke spánku. Krém se má aplikovat každý druhý den, tj. ve 48hodinových intervalech po dobu jednoho týdne.

Udržovací dávka po dobu maximálně 2-4 týdnů: Jedna dávka z naplněného aplikátoru (= 2 g krému) se aplikuje před uložením se ke spánku dvakrát týdně.

[smyšlený název] se má používat k jednorázové léčbě v délce maximálně 4 týdnů.

U dlouhodobé nebo opakované léčby není známa bezpečnost pro endometrium. Vzhledem k tomu, že při léčbě přípravkem [Smyšlený název] dochází k systémové expozici, nedoporučuje se dlouhodobá léčba trvající déle než 4 týdny. Při použití přípravku [smyšlený název] po dobu nepřekračující 4 týdny není třeba současně užívat progestagen. Jestliže symptomy trvají déle než 4 týdny, je nutné zvážit alternativní terapii.

¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/compilation-quality-review-documents-decisions-stylistic-matters-product-information_en.pdf

Jestliže dojde k nečekanému krvácení, léčba přípravkem [smyšlený název] musí být pozastavena do doby, než se objasní příčina tohoto krvácení (viz bod 4.4 týkající se bezpečnosti pro endometrium).

Pokud dojde k vynechání dávky, je nutné dávku podat, jakmile si pacientka vzpomene. Je nutné se vyvarovat zdvojování dávek.

Zkušenosti s léčbou žen starších 65 let jsou omezené.

Pediatrická populace

[smyšlený název] se nemá používat u dětí a dospívajících.

• Bod 4.3 Kontraindikace

[Vloží se níže uvedený text a nahradí se jím stávající text tohoto bodu]

Přípravek [smyšlený název] se nesmí používat v následujících případech:

- známý, v minulosti prodělaný nebo suspektní karcinom prsu,
- známé nebo suspektní estrogen-dependentní maligní tumory (např. karcinom endometria),
- nediagnostikované krvácení z genitálií,
- neléčená hyperplazie endometria,
- v minulosti prodělaný nebo současný žilní tromboembolismus (hluboká žilní trombóza, plicní embolie),
- známé tromboembolické poruchy (např. deficit proteinu C, proteinu S nebo antitrombinu, viz bod 4.4),
- aktivní nebo nedávné arteriální tromboembolické onemocnění (např. angina pectoris, infarkt myokardu),
- akutní onemocnění jater nebo onemocnění jater v anamnéze, pokud nedošlo k normalizaci testů jaterních funkcí,
- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- porfyrie.

• Bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

[Vloží se níže uvedený text a nahradí se jím stávající text tohoto bodu]

Hormonální substituční terapie (Hormone Replacement Therapy - HRT) postmenopauzálních symptomů se má zahajovat pouze tehdy, pokud symptomy nepříznivě ovlivňují kvalitu života. Ve všech případech je nutné minimálně jednou ročně provést pečlivé zhodnocení rizik a přínosů a HRT má pokračovat, pouze pokud přínosy převyšují rizika.

Přípravek [smyšlený název] se nesmí používat u pacientek, které jsou léčeny systémovou hormonální substituční terapií.

Během léčby přípravkem [smyšlený název] dochází ke zvýšení hladiny estradiolu v plazmě nad úroveň fyziologického rozmezí u postmenopauzálních žen.

Z bezpečnostních důvodů je proto maximální doba trvání léčby omezena na 4 týdny. Kvůli možným systémovým účinkům je nutná opatrnost.

Lékařské vyšetření/další sledování

Před zahájením nebo obnovením hormonální terapie je nutné zjistit kompletní osobní a rodinnou zdravotní anamnézu. Lékařské vyšetření (včetně vyšetření pánevního dna a prsů) se má řídit informacemi vycházejícími z anamnézy, kontraindikacemi a upozorněními pro použití HRT. Během léčby se doporučují pravidelné kontroly, jejichž frekvence a povaha mají být individuálně přizpůsobeny dané ženě. Ženy mají být informovány, jaké změny v prsou mají hlásit lékaři nebo zdravotní sestře. Vyšetření, včetně vhodných zobrazovacích metod, např. mamografie, je třeba provádět v souladu s aktuálně přijímanou screeningovou praxí, upravenou s ohledem na klinické potřeby pacientky.

Stavy vyžadující dohled

Pokud je přítomen jakýkoliv z následujících stavů, nebo se vyskytl v minulosti a/nebo se zhoršil v průběhu těhotenství nebo předchozí hormonální léčby, je třeba pacientku pečlivě sledovat. Je nutné vzít v úvahu, že tyto stavy se mohou vyskytnout opakovaně nebo se mohou během léčby estrogeny zhoršit, jde zejména o tyto zdravotní problémy:

- leiomyomy (děložní fibroidy) nebo endometrióza,
- rizikové faktory tromboembolických poruch (viz níže),
- rizikové faktory vzniku estrogen-dependentních nádorů, např. příbuzná osoba prvního stupně s karcinomem prsu,
- hypertenze,
- poruchy jater (např. adenom jater),
- diabetes mellitus s postižením cév či bez něj,
- cholelitiáza,
- migréna nebo (závažná) bolest hlavy,
- systémový lupus erythematosus,
- hyperplazie endometria v anamnéze (viz níže),
- epilepsie,
- astma,
- otoskleróza.

Důvody pro okamžité ukončení léčby

Léčba musí být ukončena v případě, že dojde k odhalení kontraindikace nebo nastanou následující situace:

- žloutenka nebo zhoršení funkce jater,
- významný vzestup krevního tlaku,
- nový výskyt migrenózních bolestí hlavy,
- těhotenství.

Hyperplazie a karcinom endometria

U žen s intaktní dělohou je při podávání samotných estrogenů po delší dobu zvýšeno riziko hyperplazie a karcinomu endometria. Udávané zvýšení rizika karcinomu endometria mezi uživatelkami systémové terapie obsahující pouze estrogeny je v porovnání s ženami, které tuto terapii neužívají, 2násobné až 12násobné v závislosti na době trvání léčby i na dávce estrogenu. Po ukončení léčby přetrvává zvýšené riziko po dobu minimálně 10 let.

Odhady rizika jsou odvozeny ze systémové expozice (HRT). Bezpečnost pro endometrium v případě dlouhodobé nebo opakované léčby nebyla u přípravku [smyšlený název] zkoumána v klinických studiích a není proto známa. Vzhledem k tomu, že při léčbě přípravkem [smyšlený název] dochází k systémové expozici, nedoporučuje se překračovat maximální délku jednotlivé léčby, která činí 4 týdny (viz bod 4.2).

Pokud se kdykoliv během terapie objeví krvácení nebo špinění nebo pokud přetrvávají po léčbě, je nutné zjistit příčinu, což může zahrnovat provedení endometriální biopsie k vyloučení endometriální malignity.

Ženu je nutné instruovat, aby se v případě krvácení nebo špinění během léčby přípravkem [smyšlený název] obrátila na svého lékaře.

Estrogenní stimulace bez opozice může vést k premaligní nebo maligní transformaci reziduálních fokusů endometriózy. Při používání tohoto přípravku u žen, které podstoupily hysterektomii z důvodu endometriózy, je proto doporučena obezřetnost, zvláště je-li u nich známa přítomnost reziduální endometriózy.

Karcinom prsu

Celkové důkazy naznačují zvýšené riziko karcinomu prsu u žen, které užívají kombinaci estrogenu a progestagenu a možná také HRT obsahující pouze estrogeny, přičemž toto riziko je závislé na délce užívání HRT.

Studie WHI nezjistila zvýšené riziko karcinomu prsu u žen po hysterektomii, které užívaly HRT obsahující pouze estrogeny. Observační studie většinou uváděly malé zvýšení rizika diagnózy karcinomu prsu, které je výrazně nižší než riziko u uživatelk kombinace estrogenu a progestagenu.

Zvýšené riziko se projeví po několika málo letech užívání, ale během několika (maximálně pěti) let po ukončení léčby se vrací k výchozím hodnotám.

HRT, zejména kombinovaná léčba estrogenem a progestagenem, zvyšuje denzitu mamografických snímků, což může mít negativní vliv na radiologickou detekci karcinomu prsu.

Karcinom ovarií

Karcinom ovarií je mnohem vzácnější než karcinom prsu.

Epidemiologické důkazy pocházející z rozsáhlé metaanalýzy naznačují mírně zvýšené riziko u žen užívajících hormonální substituční terapii obsahující pouze estrogeny nebo kombinaci estrogenu a progestagenu, které se projeví během 5 let od užívání a po ukončení užívání se snižuje.

Některé studie včetně hodnocení WHI nasvědčují, že použití kombinované HRT může představovat podobné nebo mírně menší riziko (viz bod 4.8).

Žilní tromboembolismus

HRT je spojována s 1,3-3násobným rizikem vzniku žilního tromboembolismu (VTE), tj. hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie). Výskyt takové příhody je pravděpodobnější v prvním roce užívání HRT než později.

Pacientky se známými trombofilními stavy mají zvýšené riziko VTE a HRT může toto riziko ještě zvyšovat. HRT je proto u těchto pacientek kontraindikována (viz bod 4.3).

Obecně uznávané rizikové faktory VTE zahrnují užívání estrogenů, vyšší věk, větší chirurgický výkon, déletrvající imobilizaci, obezitu (BMI > 30 kg/m²), těhotenství/poporodní období, systémový lupus erythematoses (SLE) a nádorová onemocnění. Ohledně možné role křečových žil u VTE neexistuje konsensus.

Stejně jako u všech pacientů po chirurgickém výkonu je nutné zvážit preventivní opatření k pooperační prevenci VTE. Pokud má po elektivním chirurgickém výkonu následovat delší imobilizace, je doporučeno přerušit užívání přípravku [smyšlený název]. Ženám bez VTE v osobní anamnéze, ale s příbuznou osobou prvního stupně s anamnézou trombózy v mladém věku, je možné po pečlivém vysvětlení tohoto omezení nabídnout screening (screening odhalí pouze část trombofilních defektů).

Pokud je u rodinných příslušníků zjištěn trombofilní defekt segregující s trombózou, nebo pokud je defekt „závažný“ (např. nedostatek antitrombinu, proteinu S nebo proteinu C nebo jejich kombinace), je HRT kontraindikována.

U žen, které již užívají chronickou antikoagulační léčbou, je nutné pečlivě zvážit poměr přínosů a rizik použití HRT.

Pokud se VTE rozvine po zahájení léčby, podávání léčiva je třeba ukončit. Pacientkám je třeba doporučit, aby se okamžitě obrátily na lékaře, když si všimnou možných symptomů tromboembolie (např. bolestivý otok dolní končetiny, náhlá bolest na hrudi, dušnost).

Ischemická choroba srdeční (CAD-coronary artery disease)

Randomizované kontrolované studie neposkytly žádný důkaz ochrany proti infarktu myokardu u žen s existující ischemickou chorobou srdeční nebo bez ní, které užívaly kombinaci estrogenu a progestagenu nebo pouze samotné estrogenu.

Údaje z randomizovaných kontrolovaných studií nezjistily zvýšené riziko CAD u žen po hysterektomii užívajících terapii obsahující pouze estrogenu.

Ischemická mozková příhoda

Kombinovaná terapie estrogenem a progestagenem a terapie obsahující pouze estrogenu jsou spojovány až s 1,5násobným zvýšením rizika ischemické mozkové příhody. Relativní riziko se nemění s věkem ani s časem od nástupu menopauzy. Protože je výchozí riziko mozkové příhody silně závislé na věku, celkové riziko mozkové příhody se u žen užívajících HRT zvyšuje s věkem.

Další stavy

Estrogenu mohou způsobit retenci tekutin, a proto je nutné pečlivě sledovat pacientky se srdeční nebo renální dysfunkcí.

Ženy s preexistující hypertriacylglycerolemíí je nutné během estrogenové substituční nebo hormonální substituční terapie pečlivě sledovat, protože u estrogenové terapie byly v případě tohoto onemocnění hlášeny vzácné případy vysokého zvýšení hladin triacylglycerolů v plazmě vedoucí k pankreatitidě.

Estrogenu zvyšují hladinu vazebného globulinu pro tyroxin (TBG), což vede ke zvýšení celkové hladiny hormonů štítné žlázy v oběhu (měřené jódem vázaným na proteiny v séru (PBI)), hladinami T4 (stanovenými chromatograficky nebo radioimunoesejí) nebo hladinami T3 (stanovenými radioimunoesejí). Vazebný poměr T3 se snižuje, což odráží zvýšenou hladinu TBG. Koncentrace volného T4 a volného T3 jsou nezměněny. Může dojít také ke zvýšení hladin dalších vazebných proteinů v séru, např. globulinu vázajícího kortikosteroidy (CBG) a globulinu vázajícího pohlavní hormony (SHBG), což vede ke zvýšení hladin kortikosteroidů, resp. pohlavních steroidů v oběhu. Koncentrace

volných nebo biologicky aktivních hormonů se nemění. Mohou být zvýšené i další plazmatické proteiny (angiotensinogen/reninový substrát, alfa-1-antitrypsin, ceruloplasmin).

HRT nezlepšuje kognitivní funkce. Existují určité důkazy z hodnocení WHI týkající se zvýšeného rizika pravděpodobné demence u žen, které začnou užívat kontinuální kombinovanou HRT nebo HRT obsahující samotný estrogen po 65. roce života.

Lokální nežádoucí příhody

Aplikátor pro intravaginální použití může způsobit malé lokální poranění, zejména u žen se závažnou vaginální atrofií.

Pomocnými látkami jsou benzylalkohol a cetylstearylalkohol.

[U přípravků Montavit se použije pouze následující věta místo věty uvedené výše]

Pomocnými látkami jsou benzylalkohol cetylstearylalkohol a propylenglykol.

Tento léčivý přípravek obsahuje [množství v mg] benzylalkoholu v jedné dávce. Benzylalkohol může způsobit mírné místní podráždění.

Tento léčivý přípravek obsahuje cetylstearylalkohol, který může způsobit místní kožní reakce (např. kontaktní dermatitidu).

[U přípravků Montavit se zde dále uvede]

Tento léčivý přípravek obsahuje [množství v mg] propylenglykolu v jedné podané dávce.

- **Bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

[Vloží se níže uvedený text a nahradí se jím stávající text tohoto bodu]

Interakce přípravku [smyšlený název] s jinými léčivými přípravky nebyly zkoumány.

Metabolismus estrogenů může být nicméně zvýšen při současném použití látek, o kterých je známo, že indukují enzymy metabolizující léčiva, konkrétně enzymy cytochromu P450, jako jsou např. antikonzulziva (např. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) a antiinfektiva (např. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Ritonavir a nelfinavir, ačkoli jsou známy jako silné inhibitory, vykazují naopak při současném použití se steroidními hormony indukční vlastnosti. Metabolismus estrogenů může být indukován i rostlinnými přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

Z klinického hlediska může zvýšený metabolismus estrogenů vést ke sníženému účinku a změnám v profilu děložního krvácení.

Při vaginálním podání nedochází k efektu prvního průchodu játry, a tudíž mohou být vaginálně podané estrogény méně zasaženy účinkem enzymových induktorů než hormony podávané perorálně.

- **Bod 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

[Do tohoto bodu se vloží níže uvedený text a stávající text se odstraní]

Těhotenství

Přípravek [smyšlený název] není indikován během těhotenství. Pokud žena během léčby přípravkem [smyšlený název] otěhotní, má se léčba okamžitě ukončit. Výsledky většiny dosavadních epidemiologických studií relevantních z hlediska neúmyslné expozice plodu estrogenům neukazují na teratogenní ani fetotoxický účinek.

Kojení

Přípravek [smyšlený název] se nemá používat v období kojení.

- **Bod 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

[Do tohoto bodu se vloží níže uvedený text a stávající text se odstraní]

Přípravek [smyšlený název] nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

- **Bod 4.8 Nežádoucí účinky**

[Do tohoto bodu se vloží níže uvedený text a stávající text se odstraní]

Zkušební po uvedení přípravku na trh

Byly hlášeny následující nežádoucí účinky související s přípravkem [smyšlený název]:

Třída orgánového systému (MedDRA)	Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)	Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Přechodné, mírné lokální podráždění (např. pruritus, pálení). Mírný výtok	Hypersenzitivní kožní reakce (alergický kontaktní ekzém).

Následující nežádoucí účinky byly spojeny s perorální a/nebo transdermální terapií estrogenem:

Třída orgánových systémů	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Méně časté ($> 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
Infekce a infestace		Vaginitida, včetně vaginální kandidózy
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita
Psychiatrické poruchy	Deprese	Změny libida, poruchy nálady
Poruchy nervového systému		Závrať, bolest hlavy, migréna, úzkost
Poruchy oka		Nesnášenlivost kontaktních čoček
Cévní poruchy		Žilní trombóza, plicní embolie
Gastrointestinální poruchy		Nauzea, nadýmání, bolest břicha

Poruchy jater a žlučových cest		Onemocnění žlučníku
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie	Chloasma, hirsutismus, pruritus, vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie, křeče dolních končetin	
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Abnormální děložní krvácení (mimomenstruační krvácení/špinění), bolest prsu, citlivost prsů, zvětšení prsů, výtok z prsů, leukorea	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Edém
Vyšetření	Změny tělesné hmotnosti (zvýšení nebo snížení), zvýšená hladina triacylglycerolů	

Další rizika

V souvislosti s léčbou kombinací estrogenu/progestagenu byly hlášeny další nežádoucí účinky.

- Poruchy kůže a podkožní tkáně: erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulární purpura,
- Pravděpodobnost demence u osob starších 65 let (viz bod 4.4)
- Onemocnění žlučníku

Riziko karcinomu prsu

- Je hlášeno až 2násobné zvýšení rizika diagnózy karcinomu prsu u žen, které užívají kombinovanou terapii estrogenem a progestagenem po dobu delší než 5 let.
- Jakékoliv zvýšené riziko u uživatelů terapie obsahující pouze estrogeny je výrazně nižší než u žen, které užívají kombinace estrogenu a progestagenu.
- Úroveň rizika závisí na době trvání užívání (viz bod 4.4).
- Jsou uvedeny výsledky největšího randomizovaného, placebem kontrolovaného hodnocení (studie WHI) a největší epidemiologické studie (MWS).

Studie MWS (Million Women study) - odhadované dodatečné riziko karcinomu prsu po 5 letech užívání

Věkové rozmezí (roky)	Další případy na 1 000 uživatelů HST během 5letého období*	Poměr rizik [#]	Další případy na 1 000 uživatelů HST 5 let (95 % CI)
HRT obsahující pouze estrogenu			
50 - 65	9 - 12	1,2	1 - 2 (0 - 3)
Kombinace estrogenu a progestagenu			
50 - 65	9 - 12	1,7	6 (5 - 7)
* Převezato ze základní incidence karcinomu prsu v rozvinutých zemích. # Celkový poměr rizik. Poměr rizik není konstantní, ale zvyšuje se s rostoucí dobou užívání. Poznámka: Protože se výchozí incidence karcinomu prsu liší podle země EU, bude se také proporcionálně měnit počet dalších případů karcinomu prsu.			

Studie WHI v USA – dodatečné riziko karcinomu prsu po 5letém užívání

Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1 000 žen rameno s placebem po dobu 5 let	Poměr rizika a 95 % CI	Další případy na 1 000 uživatelů HST 5 let (95 % CI)
Pouze ekvinní konjugované estrogenu (CEE)			
50 - 79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0)*
Estrogen CEE+MPA progestagen[#]			
50 - 79	17	1,2 (1,0 - 1,5)	+4 (0 - 9)
* WHI studie u žen bez dělohy, která neukázala vzestup rizika karcinomu prsu. # Když byla analýza omezena na ženy, které před studií neužívaly HRT, během prvních 5 let nebylo zjevné žádné zvýšené riziko; po 5 letech bylo riziko vyšší než u žen, které HRT neužívaly.			

Hyperplazie a karcinom endometria

Postmenopauzální ženy s dělohou

Riziko rakoviny endometria u žen s dělohou neužívajících HRT je zhruba 5 žen z 1 000. V závislosti na délce trvání užívání pouze estrogenu a na dávce estrogenu bylo riziko rakoviny endometria v epidemiologických studiích různé, a to mezi 5 a 55 novými případy diagnostikovanými u jedné ženy z 1 000 ve věku mezi 50 a 65 lety.

Karcinom ovaríí

Užívání HRT obsahující pouze estrogenu nebo obsahující kombinaci estrogenu a progestagenu je spojováno s mírně vyšším rizikem karcinomu ovaríí (viz bod 4.4).

Metaanalýza z 52 epidemiologických studií uvádí zvýšené riziko rakoviny ovaríí u žen aktuálně užívajících HRT ve srovnání s ženami, které nikdy neužívaly HRT (RR 1,43, 95 % CI 1,31-1,56). U žen ve věku 50 a 54 let užívajících HRT po dobu 5 to představuje 1 nový případ na 2 000 uživatelů. V případě žen ve věku 50 a 54 let, které neužívají HRT, to pak představuje zhruba 2 ženy z 2 000 s diagnózou rakoviny ovaríí během období 5 let.

Riziko žilního tromboembolismu

HRT je spojována s 1,3 až 3násobným zvýšením relativního rizika rozvoje žilního tromboembolismu (VTE), tj. hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie. Výskyt takové příhody je pravděpodobnější v prvním roce užívání hormonální terapie (viz bod 4.4). Níže jsou uvedeny výsledky studií WHI:

Studie WHI – dodatečné riziko VTE v průběhu 5 let užívání

Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1 000 žen rameno s placebem po dobu 5 let	Poměr rizik a 95 % CI	Další případy na 1 000 uživatelék
Pouze perorální estrogeny*			
50 - 79	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (-3 - 10)
Perorální kombinace estrogeneru a progestagenu			
50 - 79	4	2,3 (1,2 - 4,3)	5 (1 - 13)
*Studie u žen bez dělohy			

Riziko ischemické choroby srdeční

Riziko ischemické choroby srdeční je mírně vyšší u žen užívajících HRT kombinující estrogen a progestagen, kterým je více než 60 let (viz bod 4.4).

Riziko ischemické mozkové příhody

Terapie obsahující pouze estrogeny i terapie kombinující estrogen a progestagen jsou spojovány až s 1,5násobným zvýšením relativního rizika ischemické mozkové příhody. Riziko hemoragické mozkové příhody se během užívání HRT nezvýšilo.

Toto relativní riziko není závislé na věku nebo na době užívání, ale protože je základní riziko silně závislé na věku, celkové riziko mozkové příhody u žen, které užívají HRT, se bude zvyšovat s věkem, viz bod 4.4.

Kombinované studie WHI - Dodatečné riziko ischemické mozkové příhody* během 5letého užívání

Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1 000 žen rameno s placebem po dobu 5 let	Poměr rizika a 95 % CI	Další případy na 1 000 uživatelék po dobu 5 let
50 - 59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1 - 5)
*Nebylo rozlišováno mezi ischemickou a hemoragickou 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 prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V*.

[*Informace o tištěných materiálech naleznete v návodu anotované QRD šablony.]

- **Bod 4.9. Předávkování**

[Do tohoto bodu se vloží níže uvedený text. Celý stávající bod se odstraní.]

Nežádoucí účinky - např. gastrointestinální obtíže, nauzea atd. - se mohou objevit po náhodném nebo úmyslném podání velkého množství přípravku [smyšlený název]. Léčba je symptomatická.

- **Bod 5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

[...]

[Do tohoto bodu se vloží níže uvedený text.]

Léčivá látka, syntetický 17 β -estradiol, je chemicky a biologicky identická s endogenním lidským estradiolem.

Vaginálně podaný estrogen zmírňuje příznaky vaginální atrofie způsobené nedostatkem estrogenů u postmenopauzálních žen.

Úlevy od vaginálních příznaků bylo dosaženo během prvních 4 týdnů léčby.

- **Bod 5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

[Do tohoto bodu se vloží níže uvedený text. Celý stávající bod se odstraní.]

Při vaginální aplikaci se estradiol vstřebává z vaginálního epitelu a vstupuje do krevního řečiště v koncentracích, které převyšují postmenopauzální rozmezí.

Po podání jedné dávky 2 g přípravku [smyšlený název], která je ekvivalentem 200 mikrogramů E2, byly stanoveny následující hodnoty: $AUC_{0-36} = 1285,2 \text{ pg/ml}\cdot\text{h}$ a $C_{\max} = 103,5 \text{ pg/ml}$. Geometrický průměrný poločas E2 byl 5,05 hodiny, s vysokou interindividuální variabilitou.

V rámci čtyřtýdenní studie s několika dávkami byla průměrná koncentrace estradiolu v séru 6,4 pg/ml a průměrná nejnižší hodnota před podáním další dávky (odhadem asi 36 hod po posledním podání hodnoceného léčiva) byla 15,1 pg/ml. Hodnoty C_{\max} nebyly v této studii měřeny.

Estradiol je rychle odbouráván v játrech a v gastrointestinálním traktu na estron a dále pak na estriol. Konverze estradiolu na estriol je ireverzibilní. Přes 95 % estriolu je vylučováno v moči, převážně ve formě glukuronidů.

- **Bod 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

[Do tohoto bodu se vloží níže uvedený text. Celý stávající bod se odstraní.]

17 β -estradiol je dobře známá látka. Neklinické údaje nepřinesly žádné další relevantní údaje týkající se klinické bezpečnosti kromě těch, které jsou již uvedeny v jiných částech tohoto souhrnu údajů o přípravku.

B. Označení na obalu

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

{DRUH/TYP}

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

{(Smyslený) název síla (v mikrogramech/g) léková forma}

{léčivá látka/léčivé látky}

[...]

Text uváděný na vnějším obalu

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

[Text uvedený níže se vloží v rámečku do tohoto bodu]

Používejte maximálně po dobu 4 týdnů.

[...]

Text uváděný na vnitřním obalu

5. JINÉ

[Text uvedený níže se vloží v rámečku do tohoto bodu]

Používejte maximálně po dobu 4 týdnů.

C. Příbalová informace

- **Bod 1: Co je přípravek [smyšlený název] a k čemu se používá**

[Do tohoto bodu se vloží text uvedený níže]

[smyšlený název] patří do skupiny léčivých přípravků nazývaných hormonální substituční terapie (HST) k vaginálnímu podání (podání do pochvy).

Používá se ke zmírnění příznaků menopauzy v oblasti pochvy, jako je suchost nebo podráždění. Odborně se tento stav nazývá „vaginální atrofie“. Způsobuje ji pokles hladin estrogenů ve Vašem těle, k němuž přirozeně dochází po menopauze.

[smyšlený název] působí tak, že nahrazuje estrogen, který se běžně vytváří ve vaječnicích žen. Zavádí se do pochvy, takže hormon se uvolňuje tam, kde je ho třeba. To může zmírnit nepříjemné pocity v oblasti pochvy.

- **Bod 2: Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek [smyšlený název] používat**

[Stávající text tohoto bodu se odstraní a nahradí se textem níže]

Během léčby přípravkem [smyšlený název] dochází ke zvýšení hladiny estradiolu v plazmě nad úroveň fyziologického rozmezí u postmenopauzálních žen. Z bezpečnostních důvodů proto nesmíte přípravek [smyšlený název] používat déle než 4 týdny.

Nepoužívejte [smyšlený název], pokud používáte jiné přípravky hormonální substituční terapie, např. tablety, náplasti nebo gel s estrogeny k léčbě návalů horka nebo prevenci osteoporózy.

Lékařské vyšetření a pravidelné kontroly

Použití hormonální substituční terapie s sebou nese rizika, která je třeba zvážit před rozhodnutím o zahájení nebo pokračování léčby přípravkem [smyšlený název].

Před zahájením hormonální substituční terapie se Vás lékař zeptá na Vaši osobní a rodinnou zdravotní anamnézu. Lékař se může rozhodnout provést tělesné vyšetření. To může v případě potřeby zahrnovat vyšetření prsů a/nebo vyšetření vnitřních orgánů.

Docházejte na pravidelná vyšetření prsů dle doporučení Vašeho lékaře.

- **Nepoužívejte přípravek [smyšlený název], jestliže**

pro Vás platí kterákoli z následujících situací. Jestliže si nejste jistá, zda se na Vás vztahuje kterákoli z níže uvedených situací, obraťte se na svého lékaře, než začnete používat [smyšlený název].

Nepoužívejte přípravek [smyšlený název], jestliže

- jste alergická na estradiol nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- máte nebo jste měla rakovinu prsu, nebo pokud existuje takové podezření,
- máte nebo jste měla rakovinu citlivou na estrogeny, např. rakovinu děložní sliznice, (endometria), nebo pokud existuje takové podezření,
- máte jakékoliv neobjasněné krvácení z pochvy,
- máte nadměrné ztluštění děložní sliznice (hyperplazii endometria), které není léčeno,

- máte nebo jste měla krevní sraženinu v žilách (trombózu), např. v dolních končetinách (hluboká žilní trombóza) nebo v plicích (plicní embolie),
- máte poruchu krevní srážlivosti (např. nedostatek proteinu C, proteinu S nebo antitrombinu),
- máte nebo jste nedávno prodělala onemocnění způsobené krevní sraženinou v tepnách, jako např. infarkt myokardu (srdeční záchvat), cévní mozkovou příhodu (mrtvici) nebo anginu pectoris,
- máte nebo jste někdy měla onemocnění jater a jaterní testy se ještě nevrátily k normálním hodnotám,
- máte vzácnou dědičnou poruchu krve nazývanou „porfyrie“.

Jestliže se kterékoli z výše uvedených onemocnění objeví poprvé při používání přípravku [smyšlený název], přestaňte přípravek používat a okamžitě se obraťte ke svému lékaři.

○ **Upozornění a opatření při používání přípravku [smyšlený název]**

Informujte svého lékaře před zahájením léčby, jestliže trpíte následujícími problémy nebo pokud se u Vás tyto problémy vyskytly v minulosti, neboť se mohou objevit znovu nebo zhoršit během léčby přípravkem <smyšlený název>. V takovém případě budete muset docházet k lékaři na kontroly častěji:

- děložní fibroidy,
- růst děložní sliznice mimo dělohu (endometrióza) nebo nadměrný růst děložní sliznice (hyperplazie endometria) v anamnéze,
- zvýšené riziko vzniku krevních sraženin (viz „Krevní sraženiny v žilách (trombóza)“),
- zvýšené riziko nádorového onemocnění citlivého na estrogény (např. rakovina prsu u matky, sestry nebo babičky),
- vysoký krevní tlak,
- onemocnění jater, např. nezhoubný nádor jater,
- cukrovka,
- žlučové kameny,
- migréna nebo (silná) bolest hlavy,
- porucha imunitního systému, která postihuje více orgánů v těle (systémový lupus erythematoses),
- epilepsie,
- astma,
- onemocnění postihující ušní bubínek a sluch (otoskleróza),
- vysoká hladina tuků v krvi (triacylglycerolů),
- zadržování tekutin způsobené onemocněním srdce nebo ledvin.

○ **Přestaňte používat přípravek [smyšlený název] a okamžitě vyhledejte lékaře,**

pokud si všimnete při používání hormonální substituční terapie následujících stavů:

- jakýkoli stav uvedený v bodě „Nepoužívejte přípravek [smyšlený název]“,

- zežloutnutí kůže nebo očního bělma (žloutenka). Může jít o známky onemocnění jater;
- velký vzestup krevního tlaku (příznaky mohou být bolest hlavy, únava, závrať);
- migrenózní bolesti hlavy, které se objeví poprvé;
- jestliže otěhotníte;
- jestliže si všimnete známek krevní sraženiny, jako např.:
 - bolestivého otoku a zarudnutí dolních končetin;
 - náhlé bolesti na hrudi;
 - obtížného dýchání;

Další informace viz část „Krevní sraženiny v žilách (trombóza)“

Hormonální substituční léčba a rakovina

Nadměrné ztluštění děložní sliznice (hyperplazie endometria) a rakovina děložní sliznice (rakovina endometria)

Užíváním HST obsahující pouze estrogenu se zvyšuje riziko rozvoje nadměrného ztluštění děložní sliznice (hyperplazie endometria) a rakoviny děložní sliznice (rakoviny endometria).

Při použití přípravku [smyšlený název] po dobu nepřekračující 4 týdny není třeba současně užívat progestagen. Jestliže se však přípravek [smyšlený název] používá po delší než doporučenou dobu, je riziko nadměrného zesílení děložní sliznice neznámé.

Pokud zaznamenáte krvácení nebo špinění nebo pokud takovéto druhy krvácení přetrvávají i poté, co jste přestala používat přípravek [smyšlený název], navštivte svého lékaře. Může to být známka ztluštění endometria.

Rakovina prsu

Důkazy naznačují, že užívání HST obsahující kombinaci estrogenu a progestagenu a možná také HST obsahující pouze estrogenu zvyšuje riziko rakoviny prsu. Zvýšené riziko závisí na tom, jak dlouho HST užíváte. Zvýšené riziko je zřejmé v průběhu několika let. Vráťte se však na původní úroveň během několika let (maximálně pěti) po ukončení léčby.

U žen, kterým byla odstraněna děloha, a které užívají hormonální substituční terapii obsahující pouze estrogenu po dobu 5 let, se neprokázalo žádné nebo se prokázalo velmi malé riziko rakoviny prsu.

Srovnání

Během 5 let je průměrně u 9 až 17 žen z 1 000 ve věku 50 až 79 let, které neužívají HST, diagnostikována rakovina prsu. U žen ve věku 50 až 79 let, které užívají HST obsahující kombinaci estrogenu a progestagenu po dobu delší než 5 let, připadá na 1 000 uživatelů 13 až 23 případů rakoviny prsu (tj. 4 až 6 nových případů).

Provádějte pravidelně samovyšetření prsů. Vyhledejte lékaře, pokud si všimnete jakýchkoli změn, např.:

- prohlubeniny na kůži
- změny na bradavce
- jakékoli bulky, které vidíte nebo cítíte

Dále se doporučuje, abyste se zapojila do screeningových programů mamografického vyšetření, jakmile Vám to bude nabídnuto. U mamografického screeningu je důležité, abyste informovala zdravotní sestru/pracovníka, který provádí samotné rentgenové vyšetření, že užíváte HST, protože léčba HST může zvýšit hustotu prsní tkáně, což může ovlivnit výsledek mamografického vyšetření. Zvýšená hustota prsní tkáně může ztížit odhalení všech útvarů v prsu.

Rakovina vaječnicků

Rakovina vaječnicků je vzácná - mnohem vzácnější než rakovina prsu. Užívání HST pouze s obsahem estrogenu nebo HST s kombinací estrogenu a progestagenu je spojováno s mírně vyšším rizikem rakoviny vaječnicku.

Riziko rakoviny vaječnicků se liší s věkem. Například, u žen ve věku 50 a 54 let, které neužívají HST, bude přibližně u 2 žen z 2 000 zjištěna rakovina vaječnicků během pětiletého období. U žen užívajících HST po dobu 5 let se vyskytnou 3 případy na 2 000 uživatelů (tj. přibližně 1 nový případ).

Vliv HST na srdce a krevní oběh

Krevní sraženiny v žilách (trombóza)

Riziko krevních sraženin v žilách je asi 1,3 až 3krát vyšší u uživatelék HST než u žen, které HST neužívají, zejména během prvního roku užívání.

Krevní sraženiny mohou být závažné, a pokud se některá dostane do plic, může způsobit bolest na hrudi, dušnost, mdlobu nebo dokonce úmrtí.

Pravděpodobnost vzniku krevní sraženiny v žilách se zvyšuje s věkem a také tehdy, pokud pro Vás platí kterákoliv z následujících situací. Informujte svého lékaře, pokud se na Vás vztahuje kterákoliv z těchto situací:

- nemůžete delší dobu chodit z důvodu většího chirurgického výkonu, zranění nebo onemocnění (viz také bod 3, Pokud musíte jít na operaci),
- máte silnou nadváhu (BMI >30 kg/m²),
- máte jakýkoliv problém se srážlivostí krve, který vyžaduje dlouhodobou léčbu přípravkem používaným k prevenci krevních sraženin,
- pokud kdokoli z Vašich příbuzných měl někdy krevní sraženinu v dolní končetině, plicích nebo v jiném orgánu,
- máte systémový lupus erythematoses,
- máte rakovinu.

Známky krevní sraženiny viz „Přestaňte používat [smyšlený název] a okamžitě vyhledejte lékaře“.

Srovnání

Při sledování žen v 50. roce života, které neužívají HST, se očekává, že krevní sraženina v žíle vznikne během pětiletého období průměrně u 4 až 7 žen z 1 000.

U žen po 50. roce života, které užívaly HST obsahující kombinaci estrogenu a progestagenu po dobu delší než 5 let, to bude 9 až 12 případů na 1 000 uživatelék (tj. 5 nových případů).

U žen po 50. roce života, kterým byla odstraněna děloha a které užívaly HST obsahující kombinaci estrogenu a progestagenu po dobu delší než 5 let, to bude 5 až 8 případů na 1 000 uživatelék (tj. 1 nový případ).

Srdeční onemocnění (srdeční infarkt)

Neexistují důkazy, že by HST chránila před srdečním infarktem.

U žen starších 60 let, které užívají HST kombinující estrogen a progestagen, je mírně vyšší riziko rozvoje srdečního onemocnění než u těch, které neužívají žádnou HST.

U žen, jimž byla odstraněna děloha a které užívají léčbu obsahující pouze estrogeny, není zvýšené riziko vzniku onemocnění srdce.

Cévní mozková příhoda (mrtvice)

Riziko cévní mozkové příhody je asi 1,5krát vyšší u uživatelék HST než u žen, které ji neužívají. Počet dalších případů cévní mozkové příhody v důsledku užívání HST se zvyšuje s věkem.

Srovnání

Při sledování žen po 50. roce života, které neužívají HST, se očekává, že průměrně 8 z 1 000 žen během pětiletého období prodělá mozkovou příhodu. U žen po 50. roce života, které užívají HST, to bude 11 případů na 1 000 uživatelů během období 5 let (tj. 3 nové případy).

Jiné zdravotní potíže

HST nezabrání ztrátě paměti. Existují důkazy vyššího rizika ztráty paměti u žen, které začínají užívat HST po 65. roce života. Poradte se se svým lékařem.

Místní nežádoucí účinky

Aplikátor pro podání přípravku může způsobit malé místní poranění.

Děti a dospívající

[smyšlený název] se nemá používat u dětí a dospívajících.

○ **Další léčivé přípravky a [smyšlený název]**

Vzájemné působení přípravku [smyšlený název] s jinými léčivými přípravky nebylo zkoumáno.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo které jste v nedávné době užívala, a to včetně léků, které nejsou na lékařský předpis, rostlinných přípravků nebo jiných přírodních přípravků.

Některé léky mohou ovlivňovat účinek přípravku [smyšlený název]. To může vést k nepravidelnému krvácení. Týká se to léků:

- k léčbě epilepsie (např. barbituráty, fenytoin a karbamazepin),
- k léčbě tuberkulózy (např. rifampicin a rifabutin),
- k léčbě infekce virem HIV (např. nevirapin, efavirenz, nelfinavir a ritonavir),
- rostlinných přípravků obsahujících třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

Laboratorní testy

Pokud máte podstoupit vyšetření krve, oznamte svému lékaři nebo pracovníkům laboratoře, že používáte [smyšlený název], neboť tento přípravek může ovlivnit výsledky některých laboratorních testů.

○ **Těhotenství a kojení**

Přípravek [smyšlený název] je určen pouze pro ženy po menopauze. Pokud otěhotníte, přestaňte přípravek [smyšlený název] používat a obraťte se na svého lékaře. [Smyšlený název] se nemá používat v období kojení.

○ **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

[smyšlený název] obsahuje benzylalkohol a cetylstearylalkohol

[U přípravků Montavit se místo toho vloží následující věta]

[smyšlený název] obsahuje benzylalkohol, cetylalkohol a propylenglykol

Tento léčivý přípravek obsahuje [množství v mg] benzylalkoholu v jedné podané dávce. Benzylalkohol může způsobit mírné místní podráždění.

Cetylstearylalkohol může působit místní kožní reakce (např. kontaktní dermatitidu).

[U přípravků Montavit se navíc vloží následující věta]

Tento léčivý přípravek obsahuje [množství v mg] propylenglykolu v jedné podané dávce.

Propylenglykol v tomto léčivu může mít stejné účinky jako pití alkoholu a může zvýšit pravděpodobnost nežádoucích účinků. Propylenglykol může způsobit podráždění pokožky.

- **Bod 3: Jak se přípravek [smyšlený název] používá**

[Do tohoto bodu se vloží níže uvedený text a stávající text se odstraní]

Vždy používejte tento přípravek [smyšlený název] přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistá, poraďte se s lékařem nebo lékárníkem.

Lékař Vám předepíše co nejnižší možnou dávku po co nejkratší dobu nutnou k léčbě Vašich příznaků. Poradte se se svým lékařem, pokud se budete domnívat, že je tato dávka příliš silná nebo není dostatečně silná.

- Přípravek [smyšlený název] můžete začít používat kterýkoli den, kdy Vám to vyhovuje.
- [smyšlený název] je krém k podání do pochvy.
- [smyšlený název] se podává do pochvy pomocí aplikátoru.
- Aplikátor je nutné po každém použití očistit teplou vodou.
- V případě, že je aplikátor poškozený, nepoužívejte jej a informujte výrobce.
- Přípravek [smyšlený název] nepoužívejte bezprostředně před pohlavním stykem nebo jako lubrikant, aby se předešlo možným nežádoucím účinkům u partnera.
- Zvláštní pozornost věnujte používání přípravku [smyšlený název] spolu s latexovými výrobky (např. kondomy, pesary), protože přípravek obsahuje pomocné látky (další složky, zvláště stearáty), jež mohou omezit funkčnost těchto výrobků a tím snížit jejich spolehlivost.
- Jestliže je kůže v oblasti Vaší pochvy velmi citlivá, postupujte při zavádění aplikátoru do pochvy opatrně.

Kolik přípravku se má použít

- První týden léčby:
Obsah jednoho naplněného aplikátoru (=2 g krému) si aplikujte před spaním každý druhý den (mezi jednotlivými dávkami uplynou dva dny).
- Druhý až čtvrtý týden léčby:
Obsah jednoho plného aplikátoru (=2 g krému) si aplikujte před spaním dvakrát týdně (mezi jednotlivými dávkami uplynou 3 až 4 dny).

Nepoužívejte přípravek [smyšlený název] déle než 4 týdny. Po skončení léčebné kúry již případný zbývající obsah nepoužívejte.

[Do tohoto bodu se vloží popis použití krému pomocí aplikátoru. Tato část bodu 3 nebyla v rámci této procedury změněna]

[...]

[Následující text se vloží za bod „Po použití aplikátor očištěte“]

Jak dlouho máte [smyšlený název] používat?

Přípravek [smyšlený název] se nesmí používat déle než 4 týdny.

Není známo, zda dlouhodobá léčba nebo opakování léčebné kúry nezpůsobují ztlustění děložní výstelky (hyperplazii endometria) a rakoviny dělohy (karcinom endometria). Proto se nedoporučuje dlouhodobá léčba delší než 4 týdny. Jestliže příznaky vaginální atrofie trvají déle než 4 týdny, je nutné zvážit jinou vhodnou léčbu. Poradte se prosím se svým lékařem.

Pokud zaznamenáte krvácení nebo špinění nebo pokud takovéto druhy krvácení přetrvávají i poté, co jste přestala používat přípravek [smyšlený název], navštivte svého lékaře. Může to být známka toho, že je endometrium zesílené.

- **Jestliže jste použila více přípravku [smyšlený název], než jste měla**

Jestliže jednorázově použijete příliš velké množství přípravku [smyšlený název], mohou se objevit nežádoucí účinky, např. pocit na zvracení. Poradte se s lékařem nebo lékárníkem.

- **Jestliže jste zapomněla použít přípravek [smyšlený název]**

Nezdvojnásobujte následující dávku přípravku [smyšlený název], abyste nahradila vynechanou dávku. Pokračujte v léčbě jako obvykle.

- **Jestliže jste přestala používat přípravek [smyšlený název]**

Lékař Vám vysvětlí účinky ukončení léčby i kdy léčbu ukončit. Rovněž s Vámi probere jiné možnosti Vaší léčby.

- **Pokud musíte jít na operaci**

Pokud máte podstoupit operaci, řekněte chirurgovi, že používáte [smyšlený název]. Je možné, že budete muset přestat přípravek [smyšlený název] používat (viz bod 2, Krevní staženiny v žilách).

- **Bod 4: Možné nežádoucí účinky**

[Do tohoto bodu se vloží níže uvedený text a stávající text se odstraní]

Následující onemocnění se vyskytují častěji u žen užívajících HST ve srovnání s ženami, které HST neužívají:

- rakovina prsu,
- abnormální růst nebo rakovina děložní sliznice (hyperplazie a karcinom endometria),
- rakovina vaječníku,
- krevní sraženiny v žilách dolních končetin nebo v plicích (žilní tromboembolismus),
- onemocnění srdce,
- cévní mozková příhoda,
- možná ztráta paměti, jestliže byla HST zahájena po 65. roce života.

Další informace o těchto nežádoucích účincích viz bod 2.

Podobně jako všechny přípravky může mít i [smyšlený název] nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

K vyjádření frekvence nežádoucích účinků se používají následující kategorie:

Velmi časté:	více než 1 pacientka z 10
Časté:	až 1 pacientka z 10
Méně časté:	1 až pacientka ze 100
Vzácné:	až 1 pacientka z 1000
Velmi vzácné:	až 1 pacientka z 10 000
Není známo:	z dostupných údajů nelze určit

Méně časté: může se objevit přechodné mírné místní podráždění (např. svědění, pálení) a slabý výtok

Velmi vzácné: alergické reakce

[Změní se tato následující věta]

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u jiných HST:

- onemocnění žlučníku
- různé kožní poruchy:
- změna zabarvení kůže zejména v oblasti obličeje nebo krku, známá jako „těhotenské skvrny“ (chloasma)
- bolestivé zarudlé uzlíky na kůži (erythema nodosum)

- vyrážka ve tvaru terče se zarudnutím nebo bolestivými místy (erythema multiforme)

Časté

Deprese, ztráta vlasů, bolest kloubů, křeče dolních končetin, abnormální děložní krvácení, bolest prsů, citlivost prsů, zvětšení prsů, výtok z prsů, zvýšení nebo snížení tělesné hmotnosti, zvýšená hladina krevních tuků (triacylglyceroly)

Méně časté

Zánět pochvy včetně infekce pohlavních orgánů způsobené plísněmi, změny pohlavní touhy, poruchy nálady, závrať, bolest hlavy, migréna, úzkost, nesnášenlivost kontaktních čoček, krevní sraženiny v žilách (trombóza), pocit na zvracení, nadýmání, bolest břicha, zvýšené ochlupení, svědění, vyrážka, otok

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému <lékaři> <,> <nebo> <lékárníkovi> <nebo zdravotní sestře>. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V*.

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

[*Informace o tištěných materiálech naleznete v návodu anotované QRD šablony.]

Příloha IV

Harmonogram pro implementaci závěrů skupiny CMDh

Harmonogram pro implementaci závěrů skupiny CMDh

Schválení závěrů skupinou CMDh na základě konsensu:	na zasedání skupiny CMDh v lednu 2020
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	9. března 2020
Implementace stanoviska členskými státy (dle vhodnosti v každém členském státě, předložením změny typu IB držitelem rozhodnutí o registraci):	9. dubna 2020