

Příloha III

Úpravy odpovídajících bodů souhrnů údajů o přípravku a příbalových informací

Poznámka:

Výsledkem postupu přezkoumání jsou změny odpovídajících bodů souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace.

Informace o přípravku mohou být příslušnými orgány členských států ve styku s referenčním členským státem následně vhodným způsobem aktualizovány v souladu s postupy uvedenými v kapitole 4 hlavy III směrnice 2001/83/ES.

Část A - léčivé přípravky obsahující 0,01 % hmotnostních estradiolu pro topické použití (dle přílohy I)

[Existující informace o přípravku je nutné doplnit (vložit, nahradit nebo vymazat text podle potřeby), aby reflektovaly odsouhlasené znění uvedené níže.]

I. Souhrn údajů o přípravku

Bod 4.1 Terapeutické indikace

[Znění stávající indikace je nutné vymazat a na jeho místo vložit níže uvedený text.]

Léčba vaginální atrofie způsobené nedostatkem estrogenů u postmenopauzálních žen.

Bod 4.2 Dávkování a způsob podání

[Níže uvedený text je nutné vložit a nahradit jím existující 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 pro vaginální podání

Přípravek [smyšlený název] by měl být podáván aplikátorem.

Před odchodem na lůžko se zavádí jedna dávka z plného aplikátoru (= 2 g krému). V prvním týdnu léčby by se měl přípravek [smyšlený název] aplikovat každý druhý den, tj. ve 48hodinových intervalech, a poté dvakrát týdně (udržovací dávka). Aplikátor je nutné po každém použití očistit teplou vodou.

Léčba může být zahájena v kterýkoli vhodný den.

Maximální doba trvání léčby je 4 týdny.

U dlouhodobé léčby nebo opakovaných léčebných kúr není známa bezpečnost pro endometrium. Vzhledem k tomu, že při léčbě přípravkem [smyšlený název] dochází k systémové expozici, nedoporučuje se léčba trvajících déle než 4 týdny. Jestliže symptomy trvají déle než 4 týdny, je nutné zvážit alternativní terapii.

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).

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

Zkušenosti s léčbou žen starších 65 let jsou omezené.

Bod 4.3 Kontraindikace

[Níže uvedený text je nutné vložit a nahradit jím existující text tohoto bodu.]

Přípravek [smyšlený název] by se neměl používat v následujících případech:

- známý nebo dříve diagnostikovaný karcinom prsu nebo podezření na něj,
- známé estrogen-dependentní maligní nádory (např. karcinom endometria) nebo podezření na ně,
- nediagnostikované krvácení z genitálií,
- neléčená hyperplazie endometria,
- žilní tromboembolie (trombóza hlubokých žil, plicní embolie) v minulosti nebo v současnosti,
- známé trombofilní 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,
- známá přecitlivělost na léčivé látky nebo některou z pomocných látek,
- porfyrie.

Bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

[Veškerý aktuální text v tomto bodě je nutné vymazat a nahradit ho níže uvedeným textem.]

Hormonální substituční terapie postmenopauzálních symptomů by se měla zahajovat pouze u symptomů, které nepříznivě ovlivňují kvalitu života. Ve všech případech je nutné minimálně jednou ročně provést pečlivé zhodnocení rizik a přínosů a hormonální substituční terapie by měla 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] dojde po každé aplikaci k přechodnému 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 ostražitost.

Lékařské vyšetření/sledování

Před zahájením nebo znovuzahájením hormonální terapie je nutné získat úplnou osobní i rodinnou zdravotní anamnézu. Podle anamnézy by se mělo řídit tělesné vyšetření (včetně vyšetření pánevního dna a vyšetření prsů) a také kontraindikace a upozornění pro použití. Během léčby se doporučují pravidelné kontroly, jejichž frekvence a povaha budou individuálně přizpůsobeny dané ženě. Ženy by měly být instruovány, které změny týkající se prsů mají hlásit lékaři či sestře. V souladu se současnou akceptovanou screeningovou praxí by mělo být provedeno vyšetření se zapojením vhodných zobrazovacích nástrojů, např. mamografie, které by mělo být modifikováno podle klinických potřeb jednotlivých pacientek.

Farmakokinetický profil přípravku [smyslený název] ukazuje, že během léčby dochází k systémové absorpci estradiolu v koncentracích, které jsou přechodně nad úrovní postmenopauzálních hodnot (viz bod 5.2). Vzhledem k tomu, že se jedná o přípravek hormonální substituční terapie, je nutné zvážit následující okolnosti:

Onemocnění, která vyžadují dohled

Pacientka by měla být bedlivě sledována, pokud se objeví nebo pokud se v minulosti objevilo kterékoli z následujících onemocnění a/nebo pokud se toto onemocnění zhoršilo během těhotenství nebo předchází hormonální léčby. Je nutné vzít v úvahu, že během léčby estrogeny se mohou vrátit či zhoršovat zejména tato onemocnění:

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

Během léčby přípravkem [smyšlený název] dojde po každé aplikaci ke zvýšení hladiny estrogenů 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 ostražitost.

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

Důvody pro okamžité ukončení léčby

Terapie by měla být ukončena v případě, že dojde k odhalení kontraindikace nebo nastanou následující situace:

- žloutenka či zhoršení jaterních funkcí,
- významný vzestup krevního tlaku,
- nový nástup bolestí hlavy typu migrény,
- těhotenství.

Hyperplazie nebo karcinom endometria

Ženy s intaktní dělohou s abnormálním krvácením neznámé etiologie nebo ženy s intaktní dělohou, které již byly dříve léčeny estrogeny bez opozice, by měly být vyšetřovány zvláště pečlivě, aby se před zahájením léčby přípravkem [smyšlený název] vyloučila hyperstimulace/malignita 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 se ženami, které tuto terapii neužívají, 2násobné až 12násobné v závislosti na době trvání léčby i na dávce estrogenů. Po ukončení léčby přetrvává zvýšená úroveň rizika po dobu minimálně 10 let.

Bezpečnost dlouhodobého (delšího než rok) nebo opakovaného používání lokálního vaginálně podávaného estrogenu pro endometrium není jistá. Proto je před opakovanou 4týdenní léčebnou kúrou přípravkem [smyšlený název] nutné léčbu přezkontrolovat, přičemž speciální pozornost je nutné věnovat symptomům hyperplazie nebo karcinomu endometria.

Jestliže se kdykoli během terapie objeví krvácení nebo špinění, je nutné prozkoumat příčinu, což může zahrnovat provedení endometriální biopsie pro 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.

Odhady rizika jsou odvozeny ze systémové expozice (hormonální substituční terapie) a není známo, nakolik platí pro lokální léčbu.

Karcinom prsu

Důkazy celkově naznačují zvýšené riziko karcinomu prsu u žen užívajících kombinovanou estrogenagenní hormonální substituční terapii a možná také hormonální substituční terapii obsahující pouze estrogeny, přičemž toto riziko je závislé na době užívání hormonální substituční terapie.

Studie WHI nezjistila zvýšené riziko karcinomu prsu u žen s hysterektomií užívajících hormonální substituční terapii obsahující pouze estrogeny. Pozorovací studie udávají většinou malý vzestup rizika diagnózy karcinomu prsu, které je výrazně nižší než u uživatelů estrogenagenních kombinací.

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

Vztah mezi rizikem karcinomu prsu a lokální vaginální estrogenovou terapií není jasný.

Hormonální substituční terapie, zejména kombinovaná estrogenagenní léčba, zvyšuje hustotu mamografických snímků, což může negativně ovlivnit radiologickou detekci karcinomu prsu.

Odhady rizika jsou odvozeny ze systémové expozice (hormonální substituční terapie) a není známo, nakolik platí pro lokální léčbu.

Karcinom vaječníku

Karcinom vaječníku je mnohem vzácnější než karcinom prsu. Dlouhodobé užívání (minimálně 5–10 let) přípravků hormonální substituční terapie obsahujících pouze estrogeny je spojeno s mírně zvýšeným rizikem karcinomu vaječníku. Některé studie včetně studie WHI naznačují, že dlouhodobé užívání kombinované hormonální substituční terapie s sebou může nést podobné nebo mírně nižší riziko (viz bod 4.8).

Vztah mezi rizikem karcinomu vaječníku a místní vaginální estrogenovou terapií není jasný.

Odhady rizika jsou odvozeny ze systémové expozice (hormonální substituční terapie) a není známo, nakolik platí pro lokální léčbu.

Žilní tromboembolie

Hormonální substituční terapie je spojena s 1,3–3násobným zvýšením rizika rozvoje žilní tromboembolie (VTE), tj. trombózy hlubokých žil nebo plicní embolie. Výskyt takové příhody je pravděpodobnější v prvním roce užívání hormonální substituční terapie než později.

Pacientky se známými trombofilními stavy mají zvýšené riziko VTE a hormonální substituční terapie může toto riziko zvyšovat. Hormonální substituční terapie je proto u těchto patientek kontraindikována (viz bod 4.3).

Obecně uznávané rizikové faktory VTE zahrnují užívání estrogenů, vyšší věk, větší chirurgický výkon, déletrvající imobilizaci, obezitu ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$), těhotenství / poporodní období, systémový lupus erythematosus (SLE) a nádorová onemocnění. Ohledně možné role křečových žil u VTE neexistuje konsensus.

Vztah mezi žilní tromboembolií a lokální vaginální estrogenovou terapií není jasný.

Stejně jako u všech pacientů po chirurgickém výkonu je nutné zvážit preventivní opatření k pooperační prevenci VTE. Pokud má po elektivním chirurgickém výkonu následovat déletrvající imobilizace, je doporučeno hormonální substituční terapii 4 až 6 týdnů předem dočasně pozastavit. Léčba by neměla být obnovena, dokud u ženy nedojde k úplné mobilizaci.

Ženám bez VTE v osobní anamnéze, ale s příbuznou osobou prvního stupně s trombózou v anamnéze v mladém věku by měl být po pečlivém vysvětlení tohoto omezení nabídnut screening (screeningem je zjištěna pouze určitá část tromboembolických defektů).

Jestliže je u rodinných příslušníků zjištěn trombofilní defekt segregující s trombózou, nebo jestliže je defekt „závažný“ (např. deficit antitrombinu, proteinu S nebo proteinu C nebo jejich kombinace), je hormonální substituční terapie kontraindikována.

U žen, které již užívají chronickou antikoagulační léčbu, je nutné pečlivě zvážit poměr přínosů a rizik použití hormonální substituční terapie.

Jestliže se po zahájení terapie rozvine VTE, je nutné podávání léčiva ukončit. Pacientkám je nutné doporučit, aby se okamžitě obrátily na lékaře, jestliže si uvědomí některý z možných symptomů tromboembolie (např. bolestivý otok nohy, náhlou bolest na hrudi, dušnost).

Odhady rizika jsou odvozeny ze systémové expozice (hormonální substituční terapie) a není známo, nakolik platí pro lokální léčbu.

Onemocnění věnčitých tepen (CAD)

Randomizované kontrolované studie ochrany proti infarktu myokardu u žen s existujícím onemocněním věnčitých tepen či bez něj, které užívaly estrogenagenní kombinaci nebo samotné estrogény, nepřinesly žádné důkazy.

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

Odhady rizika jsou odvozeny ze systémové expozice (hormonální substituční terapie) a není známo, nakolik platí pro lokální léčbu.

Ischemická mozková příhoda

Kombinovaná estrogenagenní terapie i terapie obsahující pouze estrogény jsou spojeny s až 1,5násobným zvýšením rizika ischemické mozkové příhody. Relativní riziko se nemění s věkem ani s časem od nástupu menopauzy. Protože je ale výchozí riziko mozkové příhody silně závislé na věku, celkové riziko mozkové příhody se u žen užívajících hormonální substituční terapii zvyšuje s věkem.

Vztah mezi ischemickou mozkovou příhodou a nízkodávkovou lokální vaginální estrogenovou terapií není jasný.

Odhady rizika jsou odvozeny ze systémové expozice (hormonální substituční terapie) a není známo, nakolik platí pro lokální léčbu.

Další onemocnění

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

Ženy s preexistující hypertriglyceridémií 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 triglyceridů v plazmě vedoucí k pankreatitidě.

Vztah mezi preexistující hypertriglyceridémií a nízkodávkovou lokální vaginální estrogenovou terapií není znám.

Estrogeny zvyšují hladinu vazebného globulinu pro tyroxin (TBG), což vede ke zvýšení celkové hladiny cirkulujících hormonů štítné žlázy (naměřené pomocí jodu vázaného na bílkoviny (PBI)), hladiny T4 (kolonou nebo radioimunoanalyticky) nebo hladiny T3 (radioimunoanalyticky). Hodnota T3RU (T3 resin uptake) je snížena, což odráží zvýšenou hladinu TBG. Koncentrace volného T4 a T3 jsou nezměněny. V séru mohou být zvýšeny další vazebné proteiny, tj. globulin vážící kortikoidy (CBG), globulin vážící pohlavní hormony (SHBG), což vede ke zvýšené cirkulující hladině kortikosteroidů, respektive pohlavních steroidních hormonů. Koncentrace volných nebo biologicky aktivních hormonů se nemění. Mohou být zvýšeny i další plazmatické proteiny (angiotensinogen / reninový substrát, alfa-1-antitrypsin, ceruloplazmin).

Hormonální substituční terapie nezlepšuje kognitivní funkce. Studie WHI přinesla určité důkazy zvýšeného rizika možného vzniku demence u žen, které začínají užívat kombinovanou hormonální substituční terapii nebo hormonální substituční terapii obsahující pouze estrogeny po 65. roku věku.

Ve vzácných případech byly po použití hormonálních látek, např. těch, které jsou obsaženy v přípravku [smyšlený název], pozorovány benigní nádory a v ještě vzácnějších případech maligní nádory jater, což vedlo k izolovaným případům život ohrožujícího nitrobršíšního krvácení. V případě stížnosti pacientky na silnou bolest v horní části břicha, při zvětšení jater, nebo pokud se objeví příznaky nitrobršíšního krvácení, je v rámci diferenciální diagnostiky nutné zvážít nádor jater.

Poznámka:

Intravaginální aplikátor může způsobit malé místní poranění, zejména u žen se závažnou vaginální atrofií.

Přípravek [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).

Cetylstearylalkohol může způsobit místní podráždění kůže (např. kontaktní dermatitidu).

Bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

[Veškerý aktuální text v tomto bodě je nutné vymazat a nahradit ho níže uvedeným textem.]

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, specificky enzymy cytochromu P450,

např. látek s antikonvulzivním účinkem (např. fenobarbitalu, fenytoinu, karbamazepinu) a protinfekčních přípravků (např. rifampicinu, rifabutinu, nevirapinu, efavirenzu).

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

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

Bod 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

[Níže uvedený text je nutné vložit do tohoto bodu a vymazat existující text.]

Těhotenství

Přípravek [smyšlený název] není indikován během těhotenství. Jestliže během léčby přípravkem [smyšlený název] pacientka otěhotní, je nutné léčbu 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 nesmí používat během kojení.

Bod 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

[Níže uvedený text je nutné vložit do tohoto bodu a vymazat existující text.]

Přípravek [smyšlený název] pravděpodobně nemá účinek na pozornost nebo koordinaci.

Bod 4.8 Nežádoucí účinky

[Níže uvedený text je nutné vložit do tohoto bodu a vymazat existující text.]

Zkušenosti 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	Kožní reakce z přecitlivělosti (alergický kontaktní ekzém)

S perorální a/nebo transdermální estrogenovou terapií jsou spojeny následující nežádoucí účinky (účinky třídy):

Třída orgánových systémů	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$ ($\geq 1\%$ a $< 10\%$)	Méně časté $> 1/1\,000$ až $< 1/100$ ($> 0,1\%$ a $< 1\%$)
Infekce a infestace		Vaginitida, včetně vaginální kandidózy
Poruchy imunitního systému		Přecitlivělost
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		Nevolnost, nadýmání, bolest břicha
Poruchy jater a žlučových cest		Onemocnění žlučníku
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie	Chloasma/melasma, hirsutismus, pruritus, vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň, onemocnění kostí	Artralgie, křeče dolních končetin	

Poruchy reprodukčního systému a prsu	Abnormální děložní krvácení (akutní krvácení / špinění), bolest prsů, citlivost prsů, zvětšení prsů, výtok z prsů, leukorea	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Otok
Vyšetření	Změny hmotnosti (nárůst či pokles); zvýšená hladina triglyceridů	

Riziko karcinomu prsu

Odhady rizika jsou odvozeny ze systémové expozice a není známo, nakolik platí pro lokální léčbu.

- U žen užívajících kombinovanou estrogestagenní terapii po dobu delší 5 let bylo popsáno až 2násobné zvýšení rizika diagnózy karcinomu prsu.
- Jakékoli zvýšené riziko u uživatelů terapie obsahující pouze estrogeny je podstatně nižší než riziko pozorované u uživatelů estrogestagenních kombinací.
- Úroveň rizika závisí na době trvání užívání (viz bod 4.4).
- Jsou předloženy výsledky největší randomizované placebem-kontrolované 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 hormonální substituční terapie během 5letého období*	Poměr rizik	Další případy na 1 000 uživatelů hormonální substituční terapie - 5 let (95% CI)
		Hormonální substituční terapie obsahující pouze estrogeny	
50–65	9–12	1,2	1–2 (0–3)
		Estrogestagenní kombinace	
50–65	9–12	1,7	6 (5–7)
* Vzhledem k výchozí míře incidence v rozvinutých zemích. # Celkový poměr rizik. Poměr rizik není konstantní, ale zvyšuje se s rostoucí dobou užívání. Poznámka: Protože výchozí incidence karcinomu prsu se napříč zeměmi EU liší, 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 během 5letého období*	Poměr rizik a 95% interval spolehlivosti	Další případy na 1 000 uživatelů hormonální substituční terapie - 5 let (95% CI)
		Pouze ekvinní konjugované estrogény (CEE)	
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0)*
		Estrogen CEE + MPA a 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 hormonální substituční terapii neužívaly, během prvních 5 let léčby nedošlo ke zjevnému zvýšení rizika: po 5 letech bylo riziko vyšší než u žen, které hormonální substituční terapie neužívaly.

Hyperplazie nebo karcinom endometria

U žen s intaktní dělohou je při podávání samotných estrogenů po delší dobu zvýšeno riziko hyperplazie a karcinomu endometria. Viz body 4.2 a 4.4.

Karcinom vaječníku

Odhady rizika jsou odvozeny ze systémové expozice a není známo, nakolik platí pro lokální léčbu.

Dlouhodobé užívání přípravků hormonální substituční terapie obsahujících pouze estrogény i kombinovanou estrogenagenní hormonální substituční terapii je spojeno s mírným zvýšením rizika karcinomu vaječníku. Ve studii MWS (Million Women Study) vedlo 5leté užívání hormonální substituční terapie k 1 případu navíc na 2 500 uživatelů.

Riziko žilní tromboembolie

Odhady rizika jsou odvozeny ze systémové expozice a není známo, nakolik platí pro lokální léčbu.

Hormonální substituční terapie je spojena s 1,3–3násobným zvýšením relativního rizika rozvoje žilní tromboembolie (VTE), tj. trombózy hlubokých žil nebo plicní embolie. Výskyt takové příhody je pravděpodobnější v prvním roce užívání hormonální substituční terapie (viz bod 4.4). Jsou předloženy výsledky studie WHI.

Studie WHI – Dodatečné riziko VTE po pětiletém užívání

Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1 000 žen rameno s placebem po dobu 5 let	Poměr rizik a 95% interval spolehlivosti	Další případy na 1 000 uživatelů
Pouze perorální estrogény*			
50–59	7	1,2(0,6–2,4)	1 (-3–10)
Perorální estrogenagenní kombinace			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

* Studie u žen bez dělohy

Riziko onemocnění věnčitých tepen

Odhady rizika jsou odvozeny ze systémové expozice a není známo, nakolik platí pro lokální léčbu.

Riziko onemocnění věnčitých tepen je mírně zvýšeno u uživatelů kombinované estrogestagenní hormonální substituční terapie starších 60 let (viz bod 4.4).

Riziko ischemické mozkové příhody

Odhady rizika jsou odvozeny ze systémové expozice a není známo, nakolik platí pro lokální léčbu.

Používání terapie obsahující pouze estrogeny i estrogestagenní terapie je spojeno s až 1,5násobným zvýšením relativního rizika ischemické mozkové příhody. Riziko hemoragické mozkové příhody není během užívání hormonální substituční terapie zvýšeno.

Toto relativní riziko není závislé na věku nebo na době užívání, ale jelikož výchozí riziko silně závisí na věku, zvyšuje se celkové riziko mozkové příhody u žen, které užívají hormonální substituční terapii, s věkem, viz bod 4.4.

Kombinace studií WHI – dodatečné riziko ischemické mozkové příhody* po 5 letech užívání

Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1 000 žen rameno s placebem po dobu 5 let	Poměr rizik a 95% interval spolehlivosti	Další případy na 1 000 uživatelů po dobu 5 let
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

* Nebylo rozlišováno mezi ischemickou a hemoragickou mozkovou příhodou.

V souvislosti s estrogestagenní léčbou byly hlášeny další nežádoucí účinky. Odhady rizika jsou odvozeny ze systémové expozice a není známo, nakolik platí pro lokální léčbu:

- poruchy kůže a podkožní tkáně: erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulární purpura,
- možná demence ve věku nad 65 let (viz bod 4.4),
- onemocnění žlučníku.

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](#)*.

[*For the printed material, please refer to the guidance of the annotated QRD template.]

Bod 4.9 Předávkování

[Níže uvedený text je nutné vložit do tohoto bodu. Celý existující bod je nutné vymazat.]

Po náhodném či úmyslném podání velkého množství přípravku [smyšlený název] se mohou objevit nežádoucí účinky – např. gastrointestinální obtíže, nevolnost atd. Léčba je symptomatická.

Bod 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

[...]

[Níže uvedený text je nutné z tohoto bodu vymazat.]

Přípravek [smyšlený název] obsahuje jako léčivou látku 17 β -estradiol, přirozený pohlavní hormon, v koncentraci 0,01 %. Estradiol je nejsilnější přirozený estrogen, který působí intracelulárně. Estradiol vykazuje vedle typických hormonálních účinků během reprodukčního období také charakteristické účinky na kůži. Estradiol v koncentraci $\geq 0,01$ % místně či systémově rozšiřuje kapilární cévy a celkově podporuje prokrvení. Estrogeny stimulují proliferaci epitelálních buněk v oblasti genitálií a močových cest a také zvyšují syntézu kolagenu v kůži.

Podobně jako další steroidní hormony působí estradiol přímo na genetickou informaci (DNA) prostřednictvím specifických receptorů. Estradiol tak ovlivňuje transkripci (syntézu RNA), a stimuluje proto syntézu specifických proteinů. Estradiol má navíc rychlé negenomické účinky (signální transdukce).

[Níže uvedený text je nutné vložit do tohoto bodu.]

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

Endogenní 17 β -estradiol indukuje a udržuje primární i sekundární ženské pohlavní znaky. Biologický účinek 17 β -estradiolu probíhá prostřednictvím řady specifických estrogenních receptorů. Komplex steroidních receptorů se váže na buněčnou DNA a indukuje syntézu specifických proteinů.

Na estrogenech závisí maturace vaginálního epitelu. Estrogeny zvyšují ve vaginálním stěru počet povrchových i intermediárních buněk a snižují počet bazálních buněk.

Estrogeny udržují vaginální pH v oblasti normálního rozmezí (4,5), což podporuje normální bakteriální flóru.

Bod 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

[Níže uvedený text je nutné vložit do tohoto bodu. Celý existující bod je nutné vymazat.]

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

Následující hodnoty byly stanoveny po podání jedné dávky 2 g přípravku [smyšlený název], která je ekvivalentem 200 µg E2: $AUC_{0-\infty} = 887,5 \text{ pg/ml} \cdot \text{h}$; $AUC_{0-tz} = 799,5 \text{ pg/ml} \cdot \text{h}$; $C_{\max} = 86,2 \text{ pg/ml}$. Geometrický průměrný poločas E2 byl 5,05 hodiny, s vysokou interindividuální variabilitou. V jiné studii byly průměrné koncentrace estradiolu v séru při vstupu do studie a 31. den (tj. asi za 36 hodin po podání hodnoceného léčiva 29. den) ve skupině s přípravkem [smyšlený název] 6,4 pg/ml, resp. 15,1 pg/ml a ve skupině s placebem 4,4 pg/ml, resp. 6,2 pg/ml.

Estradiol se v játrech a intestinálním traktu rychle metabolizuje na estron a následně na estriol. Konverze estradiolu na estriol je ireverzibilní. Přes 95 % estriolu se vylučuje močí, zejména ve formě glukuronidů.

Bod 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

[Níže uvedený text je nutné vložit do tohoto bodu. Celý existující bod je nutné vymazat]

17β-estradiol je dobře známá látka. Předložené neklinické studie neposkytly vedle údajů již zařazených do dalších bodů souhrnu údajů o přípravku další údaje významné z hlediska klinické bezpečnosti.

Bod 6.5 Druh obalu a obsah balení

[Níže uvedený text je nutné z tohoto bodu vymazat.]

[...] a kožní použití v oblasti zevních genitálií.

II. Příbalová informace

[Existující informace o přípravku je nutné doplnit (vložit, nahradit nebo vymazat text podle potřeby), aby reflektovaly odsouhlasené znění uvedené níže.]

1. CO JE [smyšlený název] A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

[Veškerý níže uvedený text je nutné z tohoto bodu vymazat.]

Přípravek [smyšlený název] je krém obsahující estradiol pro vaginální použití.

Přípravek [smyšlený název] se používá:

k léčbě atrofických poruch pochvy a vulvy, způsobených nedostatkem estrogenů, např. atrofické vaginitidy, koitálních problémů, vaginální stenózy (zúžení), vulvární atrofie s pálením a svěděním.

[Níže uvedený text je nutné vložit do tohoto bodu.]

Přípravek [smyšlený název] je krém pro vaginální podání, který obsahuje estradiol.

- Estradiol je ženský pohlavní hormon.
- Patří do skupiny hormonů zvaných estrogeny.
- Je naprosto totožný s estradiolem vytvářeným v ženských vaječnících.

Přípravek [smyšlený název] patří do skupiny léčivých přípravků zvaných lokální hormonální substituční terapie.

Používá se k úlevě od symptomů menopauzy v oblasti pochvy, např. suchosti nebo podráždění. Lékařským termínem se tento stav nazývá „vaginální atrofie“. Způsobuje ji pokles hladin estrogenů ve vašem těle, k němuž přirozeně dochází po menopauze.

Přípravek [smyšlený název] působí tak, že nahrazuje estrogen, který je normálně vytvářen ženskými vaječníky. Zavádí se do pochvy, takže hormon se uvolňuje tam, kde je ho třeba. To může zmírňovat nepříjemné pocity v oblasti pochvy.

2. Než začnete přípravek [smyšlený název] používat

[Aktuálně existující text je nutné z tohoto bodu vymazat a nahradit ho textem uvedeným níže.]

Během léčby přípravkem [smyšlený název] dojde po každé aplikaci k přechodnému zvýšení hladiny estradiolu v plazmě nad úroveň fyziologického rozmezí u postmenopauzálních žen. Z bezpečnostních důvodů byste proto neměla přípravek [smyšlený název] používat déle než 4 týdny.

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

Lékařská anamnéza a pravidelné kontroly

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

Před zahájením (nebo opakovaným zahájením) hormonální substituční terapie se vás váš lékař zeptá na vaši osobní i rodinnou zdravotní anamnézu. Váš lékař se může rozhodnout provést tělesné vyšetření. To může v případě potřeby zahrnovat vyšetření prsů a/nebo vnitřní vyšetření.

Navštěvujte pravidelně screening prsů dle doporučení svého lékaře.

Nepoužívejte přípravek [smyšlený název], jestliže

- jste **alergická** (přecitlivělá) na **estradiol** nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku [smyšlený název] (uvedenou v bodě 6 Další informace),
- máte či jste někdy prodělala **karcinom prsu**, nebo jestliže na něj u vás existuje podezření,
- máte nebo jste někdy měla **nádorové onemocnění citlivé na estrogény**, např. karcinom děložní výstelky (endometria), nebo jestliže na něj u vás existuje podezření,
- trpíte **neobjasněným vaginálním krvácením**,
- trpíte nadměrným **ztluštěním děložní výstelky** (hyperplazií endometria), které není léčeno,
- máte nebo jste někdy měla **krevní sraženinu v žíle** (trombózu), např. v dolních končetinách (trombózu hlubokých žil) nebo v plicích (plicní embolii),
- máte **poruchu srážení krve** (např. deficit proteinu C, proteinu S nebo antitrombinu),
- máte nebo jste nedávno prodělala onemocnění, které je způsobeno krevní sraženinou v tepně, např. **srdeční infarkt, mozkovou příhodu** nebo **anginu pectoris**,
- máte nebo jste prodělala **onemocnění jater** a ještě nedošlo k normalizaci testů jaterních funkcí,
- trpíte vzácným onemocněním krve zvaným „**porfyrie**“, které se předává v rodině (je dědičné).

Jestliže se kterékoli z uvedených onemocnění objeví poprvé při používání přípravku [smyšlený název], přestaňte přípravek hned používat a okamžitě vyhledejte svého lékaře.

Při používání přípravku [smyšlený název] je zapotřebí zvláštní opatrnosti

Informujte svého lékaře před zahájením léčby, jestliže trpíte následujícími problémy nebo pokud se u vás tyto problémy vyskytly v minulosti. V takovém případě budete muset k lékaři docházet na častější kontroly. Přípravek [smyšlený název] je určen ke krátkodobé (4ýdenní) lokální léčbě v oblasti pochvy a jeho vstřebávání do krve je nižší. Je proto méně pravděpodobné, že by během léčby přípravkem [smyšlený název] došlo ke zhoršení nebo návratu níže uvedených onemocnění:

- astma,
- epilepsie,
- cukrovka,
- žlučové kameny,
- vysoký krevní tlak,
- migrény nebo závažné bolesti hlavy,
- onemocnění jater, např. benigní nádor jater,
- růst děložní výstelky mimo dělohu (endometrióza) nebo nadměrný růst děložní výstelky (hyperplazie endometria) v anamnéze,
- onemocnění postihující ušní bubínek a sluch (otoskleróza),

- onemocnění imunitního systému, které postihuje mnoho orgánů v těle (systémový lupus erythematosus, SLE),
- zvýšené riziko nádorového onemocnění citlivého na estrogény (např. matka, sestra nebo babička s karcinomem prsu),
- zvýšené riziko vzniku krevních sraženin (viz „Krevní sraženiny v žilách (trombóza)“),
- fibroidy uvnitř dělohy,
- velmi vysoká hladina tuků (triglyceridů) v krvi,
- zadržování tekutin z důvodu problémů se srdcem či ledvinami.

Nepoužívejte přípravek [smyšlený název], jestliže užíváte jiné přípravky hormonální substituční terapie, např. tablety, náplasti nebo gel s estrogény k léčbě návalů horka nebo k prevenci osteoporózy.

Přípravek [smyšlený název] přestaňte používat a okamžitě vyhledejte lékaře,

jestliže při užívání hormonální substituční terapie zaznamenáte kterýkoli z následujících problémů:

- bolest hlavy typu migrény, která se objeví poprvé,
- zežloutnutí kůže nebo očního bělma (žloutenku). Může se jednat o příznaky onemocnění jater,
- velký vzestup krevního tlaku (symptomy mohou být bolest hlavy, únava, závrat'),
- veškeré stavy uvedené v bodě „Nepoužívejte přípravek [smyšlený název]“,

jestliže otěhotníte,

jestliže si povšimnete příznaků krevní sraženiny, např.

- bolestivého otoku a zarudnutí dolní končetiny,
- náhlé bolesti na hrudi,
- obtížného dýchání.

Další informace uvádí bod „Krevní sraženiny v žilách (trombóza)“.

Následující rizika se týkají léčivých přípravků ze skupiny hormonální substituční terapie, které cirkulují v krvi. Není známo, zda tato rizika platí i pro lokálně podávanou léčbu, např. pro přípravek [název přípravek].

Hormonální substituční terapie a nádorová onemocnění

Nadměrné ztlustění děložní výstelky (hyperplazie endometria) a karcinom děložní výstelky (karcinom endometria)

Užívání tablet hormonální substituční terapie obsahujících pouze estrogény po dlouhou dobu může zvýšit riziko rozvoje nádorového onemocnění děložní výstelky (endometria). Není jisté, zda dlouhodobé (delší než jeden rok) nebo opakované používání lokálně podávaných přípravků obsahujících estrogény v oblasti pochvy představuje podobné riziko.

Jestliže dojde ke **krvácení z vysazení či špinění**, obvykle se není třeba znepokojovat, měla byste ale jít na kontrolu ke svému lékaři. Může se jednat o příznak ztlustění endometria.

Karcinom prsu

Důkazy naznačují, že užívání kombinované estrogenagenní hormonální substituční terapie a možná i hormonální substituční terapie obsahující pouze estrogeny zvyšuje riziko karcinomu prsu. Zvýšené riziko závisí na tom, jak dlouho hormonální substituční terapii užíváte. Dodatečné riziko se jasně objeví během několika let. Během několika (maximálně pěti) let po ukončení léčby se riziko vrací k normálu.

U žen po odstranění dělohy, které užívají hormonální substituční terapii obsahující pouze estrogeny po dobu 5 let, se prokázalo velmi malé nebo vůbec žádné zvýšení rizika karcinomu prsu.

Porovnání

U žen ve věku 50 až 79 let, které neužívají hormonální substituční terapii, je průměrně během 5letého období diagnostikováno přibližně 9 až 14 žen z 1 000 s karcinomem prsu. U žen ve věku 50 až 79 let, které užívají estrogenagenní hormonální substituční terapii po dobu 5 let, se jedná o 13 až 20 případů na 1 000 uživatelů (tj. dalších 4 až 6 případů).

Pravidelně si vyšetřujte prsy. Vyhledejte lékaře, pokud si povšimnete jakýchkoli změn, např.:

- vtažené oblasti na kůži,
- změny prsních bradavek,
- jakékoli bulky, kterou vidíte nebo cítíte.

Karcinom vaječníku

Karcinom vaječníku je vzácný. U žen užívajících hormonální substituční terapii po dobu minimálně 5 až 10 let bylo hlášeno mírně zvýšené riziko karcinomu vaječníku.

U žen ve věku 50 až 69 let, které neužívají hormonální substituční terapii, jsou během 5letého období diagnostikovány průměrně přibližně 2 ženy z 1 000 s karcinomem vaječníku. U žen, které užívaly hormonální substituční terapii po dobu 5 let, se jedná o 2 až 3 případy na 1 000 uživatelů (tj. až 1 případ navíc).

Účinek hormonální substituční terapie na srdce a krevní oběh

Krevní sraženiny v žíle (trombóza)

Riziko krevních sraženin v žilách je u uživatelů hormonální substituční terapie asi 1,3 až 3krát vyšší než u žen, které hormonální substituční terapii neužívají, zejména během prvního roku užívání.

Krevní sraženiny mohou být závažné, a jestliže doputují do plic, mohou způsobit bolest na hrudi, dušnost, mdloby nebo dokonce smrt.

Pravděpodobnost vzniku krevní sraženiny je vyšší ve vyšším věku, a jestliže pro vás platí kterákoli z následujících situací. Informujte svého lékaře, pokud se na vás vztahuje kterákoli z následujících situací:

- dlouhodobě nemůžete chodit z důvodu většího chirurgického výkonu, úrazu nebo onemocnění,
- máte silnou nadváhu (BMI > 30 kg/m²),
- trpíte jakýmkoli problémem se srážením krve, který vyžaduje dlouhodobou léčbu léčivým přípravkem užívaným k prevenci krevních sraženin,

- kdokoli z vašich blízkých příbuzných měl krevní sraženinu v dolní končetině, plicích nebo jiném orgánu,
- trpíte systémovým lupusem erythematosidem (SLE),
- trpíte nádorovým onemocněním.

Příznaky krevních sraženin viz „Přestaňte používat přípravek [smyslený název] a okamžitě vyhledejte lékaře“.

Porovnání

Zaměříme-li se na padesátnice, které neužívají hormonální substituční terapii, očekává se, že krevní sraženina v žíle vznikne během pětiletého období průměrně u 4 až 7 žen z 1 000.

U padesátnic, které užívají estrogenagenní hormonální substituční terapii po dobu 5 let, se jedná o 9 až 12 případů na 1 000 uživatelů (tj. 5 případů navíc).

U padesátnic, jimž byla odstraněna děloha a které užívají hormonální substituční terapii obsahující pouze estrogeny po dobu 5 let, se jedná o 5 až 8 případů na 1 000 uživatelů (tj. 1 případ navíc).

Onemocnění srdce (srdeční infarkt)

Neexistují důkazy o tom, že by hormonální substituční terapie byla prevencí srdečního infarktu.

U žen starších 60 let, které užívají estrogenagenní hormonální substituční terapii, je mírně vyšší pravděpodobnost vzniku onemocnění srdce než u žen, které žádnou hormonální substituční terapii neužívají.

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

Mozková příhoda

Riziko mozkové příhody je u uživatelů hormonální substituční terapie přibližně 1,5krát vyšší než u žen, které hormonální substituční terapie neužívají. Počet dalších případů mozkové příhody způsobených užíváním hormonální substituční terapie se zvyšuje s věkem.

Porovnání

Zaměříme-li se na padesátnice, které neužívají hormonální substituční terapii, očekává se, že mozková příhoda nastane během pětiletého období průměrně u 8 žen z 1 000. U padesátnic, které užívají hormonální substituční terapii, se za 5 let jedná o 11 případů na 1 000 uživatelů (tj. 3 případy navíc).

Další onemocnění

Hormonální substituční terapie není prevencí ztráty paměti. Existují určité důkazy o vyšším riziku ztráty paměti u žen, které začaly užívat hormonální substituční terapii po 65. roce věku. Poradte se se svým lékařem.

Poznámka:

Cetylstearylalkohol může způsobit místní podráždění kůže (např. kontaktní dermatitidu).

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 pochvy velmi citlivá, postupujte při zavádění aplikátoru do pochvy opatrně.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

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

Těhotenství a kojení

Přípravek [smyšlený název] je určen k použití pouze u postmenopauzálních žen. Jestliže otěhotníte, ukončete používání přípravku [smyšlený název] a obraťte se na svého lékaře. Přípravek [smyšlený název] se nesmí používat během kojení.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neznámý účinek.

3. Jak se přípravek [smyšlený název] používá

[Níže uvedený text je nutné vložit do tohoto bodu a vymazat veškerý existující text.]

Přípravek [smyšlený název] vždy používejte přesně podle pokynů uvedených v této příbalové informaci. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Pokyny ohledně dávkování, metoda a doba trvání podávání

Následující informace platí, pokud vám váš lékař nepředepsal přípravek [smyšlený název] jiným způsobem. Vždy se musíte řídit návodem k použití, jinak nemusí přípravek [smyšlený název] správně účinkovat.

Jak se přípravek [smyšlený název] používá

Přípravek [smyšlený název] je krém pro vaginální podání.

Zkušenosti s léčbou žen starších 65 let jsou omezené.

Přípravek [smyšlený název] můžete začít používat kterýkoli den, kdy vám to vyhovuje.

Přípravek [smyšlený název] by měl být podáván aplikátorem.

Obsah 1 naplněného aplikátoru (= 2 g krému) si zaveďte před odchodem na lůžko. Během prvního týdne léčby by se měl přípravek [smyšlený název] aplikovat každý druhý den, tj. ve 48hodinových intervalech, a poté dvakrát týdně (udržovací dávka). Aplikátor je nutné po

každém použití očistit teplou vodou. Léčba by neměla překročit 4 týdny. Po skončení léčebné kúry nespotebřebavějte zbývající obsah.

[V tomto bodě je vloženo použití krému s aplikátorem. Tato část bodu 3 nebyla během tohoto postupu modifikována]

[...]

[Následující text by měl být zařazen za bodem „Po použití aplikátor očistěte.“].

V případě, že je aplikátor poškozený, nepoužívejte jej a informujte výrobce.

Jak dlouho by mělo používání přípravku [smyšlený název] pokračovat?

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 karcinom dělohy (karcinom endometria). Proto se nedoporučuje dlouhodobá léčba delší než 4 týdny. Jestliže symptomy vaginální atrofie trvají déle než 4 týdny, je nutné zvážít alternativní terapii. Obraťte se prosím na svého lékaře.

Jestliže se objeví akutní krvácení či špinění, měla byste přípravek [smyšlený název] přestat používat. Obvykle se není třeba znepokojovat, měla byste ale jít na kontrolu ke svému lékaři.

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. nevolnost. Obraťte se na svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste zapomněla použít přípravek [smyšlený název]

Nezdvojnásobujte následující dávku přípravku [smyšlený název], abyste nahradila vynechanou dávku. S léčbou normálně pokračujte.

Jestliže jste přestala používat přípravek [smyšlený název]

Váš lékař vám vysvětlí účinky ukončení léčby i kdy léčbu ukončit. Váš lékař s vámi také probere další možnosti léčby.

4. Možné nežádoucí účinky

[Níže uvedený text je nutné vložit do tohoto bodu a vymazat veškerý existující text.]

Podobně jako všechny léky může mít i přípravek [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 z 10 léčených pacientek
Časté:	1 až 10 ze 100 léčených pacientek
Méně časté:	1 až 10 z 1 000 léčených pacientek
Vzácné:	1 až 10 z 10 000 léčených pacientek
Velmi vzácné:	méně než 1 z 10 000 léčených pacientek
Není známo:	frekvenci nelze určit z dostupných údajů

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

Velmi vzácné: alergické reakce.

U perorální a/nebo transdermální estrogenové léčby se mohou objevit následující nežádoucí účinky:

- onemocnění žlučníku,
- různé kožní poruchy:
 - o změna zbarvení kůže zejména v oblasti obličeje nebo krku známá jako „těhotenské skvrny“ (chloasma),
 - o bolestivé zarudlé uzlíky na kůži (erythema nodosum),
 - o vyrážka s terčovitým 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 pokles hmotnosti, zvýšená hladina tuků (triglyceridů) v krvi

Méně časté

Vaginitida včetně infekce genitálií způsobené plísněmi, změny chuti na sex, poruchy nálady, závrať, bolest hlavy, migréna, úzkost, nesnášenlivost kontaktních čoček, krevní sraženiny v žilách (trombóza), nevolnost, nadýmání, bolest břicha, hirsutismus, pruritus, vyrážka, edém.

S perorální a/nebo transdermální estrogenovou terapií jsou spojeny také následující nežádoucí příhody:

- karcinom prsu,
- hyperplazie a karcinom endometria,
- karcinom vaječníku,
- krevní sraženiny v žilách dolních končetin či v plicích (žilní tromboembolie),
- onemocnění srdce,
- mozková příhoda,
- možná ztráta paměti, jestliže byla hormonální substituční terapie zahájena po 65. roce věku.

Další informace o těchto nežádoucích účincích uvádí bod 2.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému <lékaři> <> <nebo> <lékárníkovi> <, případně zdravotní sestře>. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou v této příbalové informaci uvedeny. 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.

[*For the printed material, please refer to the guidance of the annotated QRD template.]

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou v této příbalové informaci uvedeny, sdělte to prosím svému lékaři nebo lékárníkovi.

Část B - léčivé přípravky obsahující 0,005 % hmotnostních estradiolu / 0,4 % hmotnostních prednisolonu

[Existující informace o přípravku je nutné doplnit (vložit, nahradit nebo vymazat text podle potřeby), aby reflektovaly odsouhlasené znění uvedené níže.]

I. SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Bod 4.1 Terapeutické indikace

[Znění této indikace je nutné vymazat a na jeho místo vložit níže uvedený text.]

K počáteční krátkodobé zevní léčbě akutních mírných zánětlivých pálivých a svědivých kožních onemocnění v oblasti zevních ženských genitálií, u nichž jsou indikovány slabě působící kortikosteroidy a estradiol, u postmenopauzálních pacientek.

Bod 4.2 Dávkování a způsob podání

[Níže uvedený text je nutné vložit a nahradit jím existující text příslušného odstavce.]

Přípravek [smyšlený název] (přibližně 1 cm krému) se aplikuje jednou denně v tenké vrstvě prsty na nemocné kožní oblasti zevních ženských genitálií a poté se jemně vmasíruje.

Maximální dávka je jednou denně.

Přípravek [smyšlený název] se nesmí aplikovat intravaginálně nebo na jiné oblasti vnitřních genitálií.

Ve většině případů se přípravek [smyšlený název] používá po dobu 2–3 týdnů. Aplikace delší než 4 týdny se nedoporučuje z důvodu možné systémové expozice estradiolu během léčby. Z důvodu obsahu kortikosteroidu prednisolonu v přípravku [smyšlený název] může navíc při dlouhodobém používání dojít k atrofii kůže, dále zvyšující systémovou expozici estradiolu.

[Níže uvedený text je nutné z tohoto bodu vymazat.]

O době trvání léčby a o tom, zda je nutná další léčba krémem s vysokou dávkou estradiolu bez kortikosteroidu nebo krémem bez léčivých látek, rozhodne lékař.

[Níže uvedený text je nutné vložit do tohoto bodu.]

Přípravek [smyšlený název] se nemá používat u dětí nebo dospívajících.

Bod 4.3 Kontraindikace

[Tento bod musí obsahovat veškerý následující text.]

Přípravek [smyšlený název] by se neměl používat v následujících případech:

- známá přecitlivělost na estradiol, prednisolon, cetylstearylalkohol nebo kteroukoli z pomocných látek přípravku [smyšlený název],
- známé benigní nebo maligní estrogen-dependentní nádory (např. děložní leiomyom, karcinom endometria) nebo podezření na ně,
- maligní estrogen-dependentní nádory v anamnéze,
- nespecifikované krvácení z genitálií,
- neléčená hyperplazie endometria,
- kožní onemocnění v oblasti zevních genitálií způsobená bakteriálními, plísňovými nebo virovými infekcemi.

Bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

[Níže uvedený text je nutné vložit do tohoto bodu. Existující příslušný text je nutné v souladu s tím upravit.]

Podávání terapie přípravkem [smyšlený název] by mělo být vždy klinicky monitorováno. V případě, že se objeví nečekané krvácení z genitálií, léčba by měla být ukončena a měla by být vyšetřena příčina, což může zahrnovat vyšetření intravaginálním ultrazvukem a biopsií endometria pro vyloučení hyperplazie nebo malignity endometria.

Estrogenní stimulace bez opozice může vést k premaligní 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.

[Níže uvedený text je nutné z tohoto bodu vymazat.]

Přípravek [smyšlený název] se smí v následujících případech používat pouze se zvláštní opatrností a po pečlivém klinickém zhodnocení rizik a přínosů:

- maligní estrogen-dependentní nádory v anamnéze,
- nádory dělohy (leiomyom, děložní myom).

Dlouhodobé používání přípravku [smyšlený název] na rozsáhlé ploše smí v následujících případech pokračovat pouze se zvláštní opatrností a po pečlivém klinickém zhodnocení rizik a přínosů:

- endometrióza.

[Níže uvedený text je nutné vložit do tohoto bodu. Existující příslušný text je nutné v souladu s tím upravit.]

Přípravek [smyšlený název] se nesmí používat bezprostředně před pohlavním stykem nebo jako lubrikant.

[Níže uvedený text je nutné z tohoto bodu vymazat.]

Při dlouhodobém používání je kvůli možným systémovým účinkům nutná ostražítost. Z bezpečnostních důvodů se přípravek [smyšlený název] nesmí používat u dětí nebo dospívajících.

Bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

[Níže uvedený text je nutné vložit do tohoto bodu.]

Nejsou dostupné žádné údaje.

[Níže uvedený text je nutné z tohoto bodu vymazat.]

Nejsou známy.

Bod 4.8 Nežádoucí účinky

[Níže uvedený text je nutné vložit do tohoto bodu. Existující příslušný text je nutné v souladu s tím upravit.]

Kvůli možným systémovým účinkům a atrofii kůže je nutná ostražítost. Zejména se proto nedoporučuje dlouhodobé používání (> 4 týdny).

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 podráždění kůže (např. pálení, erytém)	Kožní reakce z přecitlivělosti (alergický kontaktní ekzém)
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Špinění	

[...]

[Níže uvedený text je nutné vložit do tohoto bodu.]

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](#)*.

[*For the printed material, please refer to the guidance of the annotated QRD template.]

Bod 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

[...]

Estradiol

[Níže uvedený text je nutné vložit do tohoto bodu. Existující příslušný text je nutné v souladu s tím upravit.]

Léčivá látka přípravku [smyšlený název] obsahuje 17 β -estradiol (0,005 %). Estradiol je nejsilnější přirozený estrogen, který působí intracelulárně.

[Veškerý níže uvedený text je nutné z tohoto bodu vymazat.]

Vyšší koncentrace estradiolu vykazují vedle typických hormonálních účinků během reprodukčního období také charakteristické účinky na kůži. Estradiol v koncentraci $\geq 0,01$ % místně či systémově rozšiřuje kapilární cévy a celkově podporuje prokrvení. Estrogeny stimulují proliferaci epitelálních buněk v oblasti genitálií a močových cest a také zvyšují syntézu kolagenu v kůži.

Podobně jako další steroidní hormony působí estradiol po systémovém podání přímo na genetickou informaci (DNA) prostřednictvím specifických receptorů. Estradiol tak ovlivňuje transkripci (syntézu RNA), a stimuluje proto syntézu specifických proteinů. Estradiol má navíc rychlé negenomické účinky (signální transdukce).

[...]

Prednisolon

[Níže uvedený text je nutné vložit do tohoto bodu. Existující příslušný text je nutné v souladu s tím upravit.]

Podle současného standardního systému klasifikace topických kortikosteroidů, tj. jako slabé (I), středně silné (II), silné (III) a velmi silné (IV), patří prednisolon, který je blízce příbuzný přirozenému hydrokortizonu (= kortizolu), do první skupiny. Prednisolon je tak zvláště vhodný k léčbě zánětlivých dermatóz v problémových oblastech, protože má slabé protizánětlivé, antialergické a protisvědivé vlastnosti.

Bod 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Estradiol

[Níže uvedený text je nutné vložit do tohoto bodu. Existující příslušný text je nutné v souladu s tím upravit.]

U přípravku [smyšlený název] nebyly provedeny studie dermální absorpce estradiolu v oblasti zevních ženských genitálií.

[...]

II. Příbalová informace

[Existující informace o přípravku je nutné doplnit (vložit, nahradit nebo vymazat text podle potřeby), aby reflektovaly odsouhlasené znění uvedené níže.]

1. CO JE [smyšlený název] A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

[smyšlený název] je léčivý přípravek, který obsahuje estradiol a prednisolon.

Terapeutické indikace (oblasti použití):

[Znění této indikace je nutné vymazat a na jeho místo vložit níže uvedený text.]

K počáteční krátkodobé zevní léčbě akutních mírných zánětlivých pálivých a svědivých kožních onemocnění v oblasti zevních ženských genitálií, u nichž jsou indikovány slabé kortikosteroidy a estradiol, u pacientek po menopauze.

[Níže uvedený text je nutné vymazat.]

Krém [smyšlený název] se používá u žen k léčbě atrofických onemocnění vulvy, které lze připsat deficitu estrogenů, a u lichen sclerosus (dlouhodobé příznaky svědění kůže) na zevních genitáliích

2. NEŽ ZAČNETE PŘÍPRAVEK [smyšlený název] POUŽÍVAT

Nepoužívejte přípravek [smyšlený název]

[Tento bod by měl obsahovat pouze veškerý následující text.]

- jestliže víte, že trpíte alergií (přecitlivělostí) na estradiol, prednisolon, cetylstearylalkohol nebo jakoukoli další složku přípravku [smyšlený název],
- jestliže trpíte benigním nebo maligním nádorem, který je citlivý na estrogeny, např. fibroidy uvnitř dělohy nebo karcinomem děložní výstelky, nebo pokud je u vás na takový nádor podezření,
- jestliže se u vás v minulosti objevil maligní nádor citlivý na estrogeny,
- jestliže trpíte jakýmkoli neobjasněným vaginálním krvácením,
- jestliže trpíte neléčenou hyperplazií endometria (tj. ztlustěním děložní výstelky),
- jestliže trpíte onemocněním kůže v oblasti zevních genitálií způsobeným bakteriálními, plísňovými nebo virovými infekcemi.

Při používání přípravku [smyšlený název] je zapotřebí zvláštní opatrnosti

[Níže uvedený text je nutné vložit do tohoto bodu. Existující příslušný text je nutné v souladu s tím upravit.]

- Přípravek [smyšlený název] byste měla používat pouze pod lékařským dohledem. Zvláště pokud se u vás objeví nečekané krvácení z genitálií, musíte léčbu přípravkem [smyšlený název] přerušit a vyhledat lékaře.
- pokud trpíte nebo jste trpěla endometriózou a podstoupila jste hysterektomii (odstranění dělohy),
- jestliže používáte přípravek [smyšlený název] zároveň s latexovými výrobky (např. kondomy, pesary). Tento léčivý přípravek obsahuje neaktivní složky (zejména stearáty), které mohou omezit funkčnost těchto výrobků a tím snížit jejich spolehlivost.
- Přípravek [smyšlený název] se nesmí používat bezprostředně před pohlavním stykem nebo jako lubrikant.

[Níže uvedený text je nutné vymazat.]

Během dlouhodobého používání je nutné se zaměřit možné systémové účinky (postihující celé tělo).

Z bezpečnostních důvodů se přípravek [smyšlený název] nesmí používat u dětí nebo dospívajících.

[...]

3. JAK SE PŘÍPRAVEK [smyšlený název] POUŽÍVÁ

[...]

[Níže uvedený text je nutné vložit do tohoto bodu. Existující příslušný text je nutné v souladu s tím upravit.]

Přípravek [smyšlený název] se v tenké vrstvě (proužek masti dlouhý přibližně 1 cm) jednou denně aplikuje prsty na postižené oblasti kůže zevních ženských genitálií a poté se jemně vmasíruje. Přípravek [smyšlený název] se nesmí aplikovat intravaginálně nebo na jiné oblasti vnitřních genitálií.

Maximální dávka je jednou denně.

Ve většině případů se přípravek [smyšlený název] používá po dobu 2–3 týdnů. Použití delší než 4 týdny se nedoporučuje.

[Níže uvedený text je nutné vymazat.]

O tom, jak dlouho byste měla krém používat a zda je nutná další léčba krémem s vysokou dávkou estradiolu bez kortikosteroidů nebo krémem bez léčivých látek, rozhodne váš lékař.

[Níže uvedený text je nutné vložit.]

Přípravek [smyšlený název] se nemá používat u dětí nebo dospívajících.

[...]

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

[...]

[Níže uvedený text je nutné vymazat.]

U dlouhodobého používání (déle než 4 týdny) je nutné se zaměřit na možné systémové nežádoucí účinky (např. bolest na hrudi) a atrofii kůže.

[...]

[Níže uvedený text je nutné vložit.]

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.

[*For the printed material, please refer to the guidance of the annotated QRD template.]