

EVROPSKÁ  
KOMISE

Stálé zastoupení CR při EU BRUSEL		
Došlo:	20-08-2014	Ref. SEB
Číslo:	4271	Přílohy:

V Bruselu dne 19.8.2014  
C(2014) 6030 final

## PROVÁDĚCÍ ROZHODNUTÍ KOMISE

ze dne 19.8.2014

**o registraci humánních léčivých přípravků, které obsahují vysokou koncentraci estradiolu pro topické použití, v rámci článku 31 směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES**

(Text s významem pro EHP)

## PROVÁDĚCÍ ROZHODNUTÍ KOMISE

ze dne 19.8.2014

**o registraci humánních léčivých přípravků, které obsahují vysokou koncentraci estradiolu pro topické použití, v rámci článku 31 směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES**

(Text s významem pro EHP)

EVROPSKÁ KOMISE,

s ohledem na Smlouvu o fungování Evropské unie,

s ohledem na směrnici Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků<sup>1</sup>, a zejména na čl. 34 odst. 1 uvedené směrnice,

s ohledem na stanovisko Evropské agentury pro léčivé přípravky vydané dne 25. dubna 2014 Výborem pro humánní léčivé přípravky,

vzhledem k těmto důvodům:

- (1) Humánní léčivé přípravky registrované členskými státy musí splňovat požadavky směrnice 2001/83/ES.
- (2) Podle čl. 31 odst. 1 směrnice 2001/83/ES byla Evropské agentuře pro léčivé přípravky ve zvláštním případě, který se týká zájmů Unie, položena otázka, zda by dotčené registrace měly být ponechány v platnosti, změněny, pozastaveny nebo staženy.
- (3) Z vědeckého posouzení Výboru pro humánní léčivé přípravky, jehož závěry jsou uvedeny v příloze II tohoto rozhodnutí, vyplývá, že by v zájmu Unie mělo být přijato rozhodnutí o změně registrací dotčených léčivých přípravků.
- (4) Opatření stanovená tímto rozhodnutím jsou v souladu se stanoviskem Stálého výboru pro humánní léčivé přípravky,

PŘIJALA TOTO ROZHODNUTÍ:

### *Článek 1*

Dotčené členské státy změní na základě vědeckých závěrů uvedených v příloze II tohoto rozhodnutí vnitrostátní registrace léčivých přípravků uvedených v příloze I.

### *Článek 2*

Vnitrostátní registrace uvedené v článku 1 jsou založeny na souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informaci uvedených v příloze III.

<sup>1</sup> Úř. věst. L 311, 28.11.2001, s. 67.

Kromě toho vnitrostátní registrace léčivých přípravků obsahujících 0,01 % hmotnostních estradiolu pro topické použití v souladu s čl. 32 odst. 4 písm. c) směrnice 2001/83/ES podléhají podmínkám uvedeným v příloze IV tohoto rozhodnutí.

### *Článek 3*

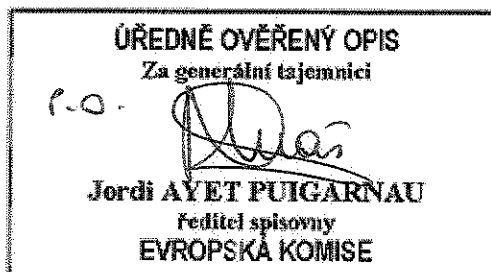
Při posuzování účinnosti a bezpečnosti humánních léčivých přípravků obsahujících vysokou koncentraci estradiolu pro topické použití, které nejsou uvedeny v příloze I, členské státy přihlédnou k vědeckým závěrům uvedeným v příloze II.

### *Článek 4*

Toto rozhodnutí je určeno členským státům.

V Bruselu dne 19.8.2014.

*Za Komisi*  
*Paola TESTORI COGGI*  
*generální ředitelka*





## **Příloha I**

**Seznam názvů léčivých přípravků, lékové formy, koncentrace, způsoby podání, držitelé rozhodnutí o registraci v členských státech**

**Léčivé přípravky obsahující 0.01 % hmotnostních estradiolu pro topické použití**

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Smyšlený název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Rakousko	Pharmazeutische Fabrik Montavit GesmbH Salzbergstraße 96 6067 Absam Austria	estradiol	Linoladiol Estradiol - Emulsion	10mg/100g (0.01%)	Vaginální emulze	Kožní podání, vaginální podání
Rakousko	Pharmazeutische Fabrik Montavit GesmbH Salzbergstraße 96 6067 Absam Austria	estradiol	Montadiol 0,01 % Creme	10mg/100g (0.01%)	Krém	Kožní podání, vaginální podání
Bulharsko	Dr. August Wolff GmbH&Co. KG Arzneimittel Sudbrackstrasse 56 33611 Bielefeld Germany	estradiol	Linoladiol N	10mg/100g (0.01%)	Krém	Kožní podání, vaginální podání
Česká republika	Dr. August Wolff GmbH&Co. KG Arzneimittel Sudbrackstrasse 56 33611 Bielefeld Germany	estradiol	Linoladiol N	10.33mg/100g (10mg/100g; 0.01%)	Krém	Kožní podání, vaginální podání
Estonsko	Dr. August Wolff GmbH&Co. KG Arzneimittel Sudbrackstrasse 56 33611 Bielefeld Germany	estradiol	Linoladiol N	10mg/100g (0.01%)	Krém	Kožní podání, vaginální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Smyslený název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Německo	Dr. August Wolff GmbH&Co. KG Arzneimittel Sudbrackstrasse 56 33611 Bielefeld Germany	estradiol	Linoladiol N	10mg/100g (0.01%)	Krém	topické použití
Maďarsko	Dr. August Wolff GmbH&Co. KG Arzneimittel Sudbrackstrasse 56 33611 Bielefeld Germany	estradiol	Linoladiol 0.1 mg/g gél	0.1mg/g	Krém	Kožní podání, vaginální podání
Lotyšsko	Dr. August Wolff GmbH&Co. KG Arzneimittel Sudbrackstrasse 56 33611 Bielefeld Germany	estradiol	Linoladiol N 0,1 mg/g vaginal cream	10mg/100g (0.01%)	Vaginální krém	vaginální podání, topické použití
Litva	Dr. August Wolff GmbH&Co. KG Arzneimittel Sudbrackstrasse 56 33611 Bielefeld Germany	estradiol	Linoladiol N	10mg/100g (0.01%)	Krém	Kožní podání, vaginální podání
Slovenská republika	Dr. August Wolff GmbH&Co. KG Arzneimittel Sudbrackstrasse 56 33611 Bielefeld Germany	estradiol	Linoladiol N	10mg/100g (0.01%)	Krém	Kožní podání

**Léčivé přípravky obsahující 0,005 % hmotnostních estradiolu a 0,4 % hmotnostních prednisonu pro topické použití**

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Smyšlený název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Estonsko	Dr. August Wolff GmbH&Co. KG Arzneimittel Sudbrackstrasse 56 33611 Bielefeld. Germany	estradiol prednison	Linoladiol HN	0.05mg/g 4mg/g	Krém	Kožní podání
Německo	Dr. August Wolff GmbH&Co. KG Arzneimittel Sudbrackstrasse 56 33611 Bielefeld Germany	estradiol prednison	Linoladiol HN	0.005g/100g (0.005%)	Krém	Topické použití
Lotyšsko	Dr. August Wolff GmbH&Co. KG Arzneimittel Sudbrackstrasse 56 33611 Bielefeld Germany	estradiol prednison	Linoladiol-HN 0,05 mg/4 mg/g cream	0.05mg/g 4 mg/g	Krém	Kožní podání
Litva	Dr. August Wolff GmbH&Co. KG Arzneimittel Sudbrackstrasse 56 33611 Bielefeld Germany	estradiol prednison	Linoladiol HN	0.05mg/g 4 mg/g	Krém	Kožní podání



## **Příloha II**

### **Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci**

## Vědecké závěry

### **Celkové shrnutí vědeckého hodnocení léčivých přípravků obsahujících vysokou koncentraci estradiolu pro topické použití**

V květnu 2012 požádalo Německo (BfArM) o vyhodnocení celkového poměru přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících vysokou koncentraci estradiolu (E2) indikovaných k topickému použití v léčbě vaginální atrofie (intravaginálně a na kůži vulvy a vaginu). Německo se obávalo, že tyto přípravky obsahující estradiol indikované pouze pro lokální použití vykazují po aplikaci vysokou koncentraci v krvi, která je pozorována jen u přípravků schválených k systémovému použití.

V rámci tohoto postupu byly hodnoceny dvě skupiny přípravků zastoupené přípravkem Linoladiol N (krém, 0,01 % hmotnostních estradiolu) a přípravkem Linoladiol HN (krém, 0,005 % hmotnostních estradiolu a 0,4 % hmotnostních prednisolonu). Linoladiol N a Linoladiol HN jsou schváleny v různých členských státech národními postupy.

### **Léčivé přípravky obsahující 0,01 % hmotnostních estradiolu pro topické použití (Linoladiol N)**

Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) vzal v úvahu veškeré dostupné údaje o farmakokinetice, stanovení dávky, účinnosti a bezpečnosti, včetně bezpečnosti pro endometrium k přípravkům pro intravaginální podání a/nebo podání na kůži vulvy obsahujícím estradiol a rovněž dobře známá rizika systémové hormonální substituční léčby ve schválené terapeutické indikaci.

Hlavními studiemi na podporu intravaginální aplikace jsou studie SCO 5109 a SCO 5174.

Cílem studie SCO 5109, jednofázové výzkumné studie estradiolu provedené v jednom centru, bylo určit biologickou dostupnost estradiolu z přípravku Linoladiol N u 16 zdravých postmenopauzálních žen ve věku 45 až 70 let. Primárním cílem studie bylo odhadnout rozsah expozice estradiolu po aplikaci testované formy přípravku Linoladiol N.

Primárními proměnnými byly hodnoty  $AUC_{0-36}$  a  $C_{\delta max}$  estradiolu, rozsah expozice byl tedy odhadnut jako plocha pod křivkou koncentrace estradiolu po úpravě na výchozí hodnotu a maximální koncentrace estradiolu v plazmě po úpravě na výchozí hodnotu.

Průměrná hodnota  $AUC_{0-36}$  (1 285,2 pg/ml·h) a hodnota  $C_{max}$  (103,5 pg/ml) ukazují na systémovou expozici estradiolu z intravaginálního krému. Byly stanoveny koncentrace estradiolu v séru s následujícími hlavními výslednými hodnotami:  $AUC_{0-36}$  po úpravě na výchozí hodnotu 900,8 pg/ml h,  $C_{\delta max}$  po úpravě na výchozí hodnotu 92,2 pg/ml. Upravená hodnota  $C_{\delta max}$  (92,2 pg/ml) odpovídala 89 % celkové hodnoty  $C_{max}$ .

Vrcholné koncentrace estradiolu bylo dosaženo za 6 hodin po aplikaci (střední hodnota). Třicet šest hodin po aplikaci se koncentrace estradiolu u většiny pacientek vrátily k výchozím hodnotám před podáním. Průměrná výchozí koncentrace estradiolu v séru byla 11,3 pg/ml. Průměrná koncentrace estradiolu v séru po 36 hodinách, což je doba odběru posledního vzorku krve, byla 10,7 pg/ml.

Studie SCO 5174, randomizovaná dvojitě zaslepená placebem kontrovaná studie s paralelními skupinami po uvedení přípravku na trh, hodnotila účinnost a bezpečnost přípravku Linoladiol N při léčbě 48 postmenopauzálních žen s vaginální atrofií, přičemž primárním hodnoceným parametrem byl index vaginální maturace (VMI). Sekundární sledované parametry zahrnovaly příznaky vaginální atrofie a vaginální pH. Z hlediska indexu VMI byl Linoladiol N statisticky významně lepší než placebo (průměrný index VMI ve skupině s přípravkem Linoladiol N: při vstupu do studie 24,47 %, 31. den 64,23 %; ve skupině s placebem: při vstupu do studie 32,01 %, 31. den 37,17 %).

V této 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 Linoladiol N 6,4 pg/ml, respektive 15,1 pg/ml a ve skupině s placebem 4,4 pg/ml, resp. 6,2 pg/ml.

Nebyly předloženy žádné studie s kožním použitím přípravku Linoladiol N v oblasti zevních genitálií.

Výbor CHMP uvedl, že farmakokinetické údaje prokázaly absorpci estradiolu po vaginální aplikaci přípravku Linoladiol N. Systémové účinky je možné očekávat, protože hladiny estradiolu se zvyšují nad postmenopauzální hladiny, které se pohybují v rozmezí 10–20 pg/ml.<sup>1</sup>

Systémové hladiny estradiolu v těchto dvou studiích vyvolaly obavy. Na základě studie SCO 5109 vznikl závěr, že dvakrát týdně jsou pozorovány hladiny estradiolu v séru podobné hladinám dosahovaným při systémové hormonální substituční léčbě. Kromě toho bylo ve studii SCO 5174 zjištěno, že koncentrace estradiolu v séru se po 36 hodinách po podání přípravku Linoladiol N nevrátily na výchozí hladiny.

Bylo provedeno porovnání farmakokinetických údajů s jinými lokálně aplikovanými léčivými přípravky. Výbor CHMP uvedl, že udržovací dávka doporučená u přípravku Linoladiol N je asi 8krát vyšší než udržovací dávka ve vaginálních tabletách s obsahem 25 mikrogramů estradiolu a ve vaginálních kroužcích s estradiolem a 20krát vyšší než udržovací dávka ve vaginálních tabletách s obsahem 10 mikrogramů estradiolu.

Výbor CHMP souhlasil s držitelem rozhodnutí o registraci, že důležitá je nejen dávka, ale i absorpce a systémová koncentrace topicky podaného estradiolu. Byla provedena historická analýza farmakokinetických údajů estradiolu po vaginální aplikaci vycházející z několika publikovaných studií. Ze tří diskutovaných komparátorů (vaginální tablety s obsahem 10 a 25 mikrogramů a vaginální kroužek) byla nejvyšší systémová expozice estradiolu spojená s vaginálními tabletami s obsahem 25 mikrogramů estradiolu a tyto tablety byly porovnány s přípravkem Linoladiol N. Podle studií Notelovitz (2002) a Nilssona a Heimera (1992) bylo po jediné dávce vaginálních tablet s obsahem 25 mikrogramů estradiolu dosaženo hodnoty  $C_{max}$  nekorigované na výchozí hodnotu 206 pmol/l a hodnota  $C_{průměr}$  nekorigovaná na výchozí hodnotu během prvních 24 hodin činila 86 pmol/l. V porovnání s tím po jediné dávce přípravku Linoladiol N činila hodnota  $C_{max}$  nekorigovaná na výchozí hodnotu 393 pmol/l a hodnota  $C_{průměr}$  nekorigovaná na výchozí hodnotu v průběhu prvních 24 hodin činila 178 pmol/l (Lauritzen, 1992; Göres, 1995 a Mazur, 2003).

Při zohlednění korekce na výchozí hodnotu činily hodnoty  $C_{max}$ , resp.  $C_{průměr}$  v intervalu 24 h po podání 175 pmol/l, respektive 55 pmol/l u vaginálních tablet s obsahem 25 mikrogramů estradiolu a 331 pmol/l, resp. 120 pmol/l u přípravku Linoladiol N.

I přes veškerá omezení historických porovnání s jinými lokálně aplikovanými léčivými přípravky lze dojít k závěru, že expozice estradiolu po podání přípravku Linoladiol N je značně vyšší než po podání jiných přípravků s nízkou dávkou estradiolu pro topickou intravaginální léčbu. Týdenní expozice je u přípravku Linoladiol N vyšší než u jiných přípravků, což vyvolává obavy ohledně bezpečnosti, zejména z důvodu potenciální dlouhodobé systémové expozice v každodenní klinické praxi. Farmakokinetika dávkovacího režimu přípravku Linoladiol N podávaného na kůži vulvy nebyla hodnocena, a proto výbor CHMP dospěl k názoru, že indikace by měla být omezena pouze na vaginální léčbu (nikoliv na kůži vulvy) po selhání léčby s nižší dávkou estrogenu a doba trvání léčby by měla být omezena na 4 týdny. Tato informace by měla být jasně uvedena i v bodě týkajícím se dávkování.

Výbor CHMP uvedl, že dostupné údaje o bezpečnosti přípravku Linoladiol jsou omezené a není k dispozici žádné očekávané hodnocení bezpečnosti, zejména bezpečnosti pro endometrium. Pokud se

<sup>1</sup> Clinical Gynaecologic Endocrinology and Infertility, 8e, Marc A Fritzand, Leon Speroff (Chapter 17: menopause and the peri-menopausal transition)

týká farmakovigilančních údajů, bylo hlášeno celkem 11 případů včetně spontánních hlášení a případů v literatuře. Na základě údajů po uvedení přípravku na trh nelze nicméně odvodit žádné závěry ohledně bezpečnosti pro endometrium vzhledem k nízkému celkovému počtu hlášených případů u přípravku Linoladiol N a zkreslujícím případům popisujícím endometriální příhody. Kromě obav ohledně bezpečnosti pro endometrium patří mezi známá rizika systémových přípravků pro hormonální substituční léčbu obsahujících estrogeny karcinom prsu, karcinom ovaria, žilní tromboembolie a ischemické cévní mozkové příhody. Výbor CHMP proto dospěl k názoru, že vzhledem k potenciálním rizikům spojeným se všemi druhy hormonální substituční léčby by měly příslušné body informací o přípravku obsahovat informace o nutnosti kontrol a příslušná upozornění, např. ohledně hyperplazie a karcinomu endometria a karcinomu prsu a ovaria.

Aktuálně dostupné klinické údaje jsou navíc důvodem omezení doby používání těchto přípravků na 4 týdny. Nicméně vzhledem k tomu, že dosud nebyly hlášeny žádné specifické případy týkající se bezpečnosti, a vzhledem ke známé nízké citlivosti spontánních hlášení je třeba očekávat pouze dobře známá rizika systémové hormonální substituční léčby. Omezení indikace pouze na intravaginální použití (nikoliv na kůži vulvy) po selhání léčby nižšími dávkami estrogenu spolu s omezením doby trvání léčby bude lépe odrážet dostupné vědecké a klinické údaje a současné klinické poznatky o používání topicky podávaných přípravků obsahujících estradiol a přípravku Linoladiol N.

#### **Léčivé přípravky obsahující 0,005 % hmotnostních estradiolu a 0,4 % hmotnostních prednisolonu pro topické použití (Linoladiol HN)**

Výbor CHMP zvážil také dostupné údaje pro přípravek Linoladiol HN, které byly omezeny převážně na údaje po uvedení přípravku na trh. Nebyly předloženy žádné klinické studie, které by hodnotily farmakokinetiku/absorpci estradiolu a prednisolonu, stanovení dávky a účinnost přípravku Linoladiol HN ve schválených terapeutických indikacích.

Přípravek Linoladiol HN obsahuje kromě estradiolu také prednisolon a lze očekávat protizánětlivý účinek prednisolonu na zanícenou kůži. Navíc z důvodu obsahu kortikosteroidu prednisolonu je používání přípravku Linoladiol HN doporučeno pouze v krátkodobé léčbě (do 4 týdnů). Výbor CHMP dospěl k názoru, že by přípravek Linoladiol HN mohl být nadále používán v počáteční krátkodobé zevní léčbě akutních mírných zánětlivých pálivých a svědivých onemocnění kůže v oblasti ženského zevního genitálu, u kterých jsou indikovány slabě působící kortikosteroidy a nízké dávky estradiolu. Dále je třeba jasně určit populaci pacientů, pro kterou je léčba určena (postmenopauzální ženy). Výbor CHMP dospěl také k názoru, že maximální doba trvání léčby by měla být i nadále omezena na 4 týdny a v bodu týkajícím se dávkování by měla být uvedena jasná informace, že léčba delší než 4 týdny se nedoporučuje.

Pokud se týká použití přípravku Linoladiol HN k léčbě *lichen sclerosus genitalis*, výbor CHMP uvedl, že podle současných klinických poznatků o léčbě tohoto stavu není estradiol terapeutickou možností. Výbor CHMP proto doporučil tuto indikaci z informací o přípravku odstranit.

Navíc, i když přípravek Linoladiol HN obsahuje nižší (poloviční) koncentraci estrogenu než přípravek Linoladiol N, výbor CHMP dospěl k názoru, že informace o přípravku by měly obsahovat odpovídající upozornění týkající se rizik hormonální substituční léčby. Předpokládá se klinické sledování a opatrnosti je třeba např. u pacientek po prodělaných maligních estrogen-dependentních nádorech nebo nádorech dělohy. Ostražitosti je potřeba z důvodu možných systémových nežádoucích účinků a atrofie kůže. Dlouhodobé používání se nedoporučuje a nežádoucí účinky zahrnují podráždění kůže, přecitlivělost a špinění. Do informací o přípravku bylo také v souladu se současnými vědeckými poznatky zařazeno objasnění povahy léčivé látky, estradiolu, jakožto nejsilnějšího estrogenu a jeho potenciálního účinku na kůži a genetickou informaci.

## **Celkový poměr přínosů a rizik**

Výbor došel k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících 0,01 % hmotnostních estradiolu pro krátkodobou zevní léčbu vaginální atrofie u postmenopauzálních pacientek, u nichž selhala nejméně jedna léčba topickým estrogenem, je i nadále příznivý, pokud budou zavedena schválená omezení, upozornění a změny v informacích o přípravku.

Výbor dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících 0,005 % hmotnostních estradiolu a 0,4 % hmotnostních prednisolonu pro topické použití při počáteční krátkodobé zevní léčbě akutních mírných zánětlivých pálivých a svědivých kožních onemocnění v oblasti zevního ženského genitálu u postmenopauzálních pacientek, u nichž jsou indikovány slabě působící kortikosteroidy a nízké dávky estradiolu, je i nadále příznivý, pokud budou zavedena odsouhlasená omezení, upozornění a změny v informacích o přípravku.

## **Postup přezkoumání**

Poté, co výbor CHMP na svém zasedání v prosinci 2013 přijal stanovisko a doporučení, byla od jednoho držitele rozhodnutí o registraci doručena žádost o přezkoumání pouze léčivého přípravku Linoladiol N.

Držitel rozhodnutí o registraci souhlasil s omezením maximální doby trvání léčby na 4 týdny a s omezením cesty podání pouze na intravaginální podání v důsledku obav vyplývajících z údajů o dlouhodobé expozici a chybějících údajů ze studií ohledně léčby kůže vulvy.

Ve svém zdůvodnění žádosti o přezkoumání držitel rozhodnutí o registraci uvedl dva hlavní vědecké body, ve kterých se stanoviskem výboru CHMP nesouhlasí.

V první řadě držitel rozhodnutí o registraci nesouhlasil s doporučeným omezením indikace přípravku Linoladiol N na „*léčbu vaginální atrofie způsobené deficitem estrogenů u postmenopauzálních žen, u nichž selhala nejméně jedna topická léčba nižší dávkou estrogenů*“. Držitel rozhodnutí o registraci upřednostňoval původní indikaci „*léčba vaginální atrofie způsobené deficitem estrogenů u postmenopauzálních žen*“.

Zadruhé držitel rozhodnutí o registraci nesouhlasil s posouzením celkového profilu přípravku Linoladiol N výborem CHMP. Namítal, že farmakokinetický profil, systémová expozice a potenciální rizika nemají být hodnocena v souvislosti se systémovou hormonální substituční léčbou a že topické použití přípravku Linoladiol N nelze porovnávat se systémovou hormonální substituční léčbou. Držitel rozhodnutí o registraci tedy nesouhlasil s některými úpravami, které výbor CHMP navrhl k zapracování do informací o přípravku.

Závěry výboru CHMP týkající se těchto bodů zmíněných ve zdůvodnění držitele rozhodnutí o registraci jsou uvedeny níže.

Výbor CHMP provedl nové hodnocení dostupných údajů o účinnosti v uvedené indikaci. Výbor CHMP znovu posoudil zejména dostupné farmakokinetické údaje a porovnání s existující léčbou s ohledem na mezinárodní standardy.

Klinické standardy<sup>2,3</sup> navrhuje používat topické estrogény v případě chybějící/nedostatečné odpovědi na nehormonální vaginální lubrikanty / zvlhčující přípravky a další nehormonální zákroky. Přípravky s vysokou dávkou estradiolu, jako například Linoladiol N, nejsou v těchto doporučeních konkrétně zohledněny. Autoři tvrdí, že u postmenopauzálních žen, které uvádějí vaginální příznaky jako jedinou

2 Rees et al. *EMAS clinical guide: Low-dose vaginal estrogens for postmenopausal vaginal atrophy*. *Maturitas*. 2012; 73: 171–174.

3 *Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society*. *Menopause*, 2013. 20(9): 888-902

obtíž, lze tyto příznaky bezpečně a účinně zvládnout léčbou s nízkou dávkou estrogenů, která snižuje rizika spojená s dlouhodobou systémovou hormonální léčbou.

Pokud se týká farmakokinetických údajů, z důvodu dobře známých obav ohledně bezpečnosti jsou systémové hladiny estradiolu důležité. Během postupu přezkoumání bylo provedeno porovnání dostupných farmakokinetických údajů přípravku Linoladiol N s jinými lokálně aplikovanými léčivými přípravky. Do tohoto porovnání byly zařazeny tři jiné intravaginálně aplikované léčivé přípravky: vaginální tablety 10 mikrogramů a 25 mikrogramů a vaginální kroužek 2 mg. Na základě předloženého porovnání hodnot  $C_{max}$  a  $C_{průměr}$  u přípravku Linoladiol N se zdá, že u krému Linoladiol N je systémová expozice estradiolu v ustáleném stavu (dvakrát týdně) asi 2,5–3krát vyšší než u 10mikrogramových tablet a asi o 25 % vyšší než u 25mikrogramových tablet. I přes veškerá omezení daná historickým porovnáním lze uzavřít, že systémová expozice estradiolu pozorovaná u přípravku Linoladiol N je vyšší než u jiných přípravků s estradiolem určených k topickému vaginálnímu použití. Systémové hladiny zjištěné u tohoto přípravku při podávání dvakrát týdně jsou srovnatelné s hladinami zjištěnými u přípravků se středním rozmezím dávkování estradiolu. Zda se podávání dvakrát týdně (s vysokou systémovou expozicí estrogenu, ke které dochází dvakrát týdně) promítne do nižšího rizika než každodenní podávání, není v současné době známo a je to významným předmětem obav.

Dostupné farmakokinetické údaje dokládají, že estradiol je po intravaginální aplikaci přípravku Linoladiol N systémově absorbován. Farmakokinetické údaje ze studie SCO 5174 ukazují, že koncentrace estradiolu za 6 hodin po podání ( $C_{max}$  92,2 pg/ml) dosahují vrcholu značně nad doporučenou postmenopauzální hladinou a za 36 hodin po podání se nevracejí na výchozí hladiny (pravděpodobně se jednalo o nejnížší hladiny). Bylo pozorováno rovněž snížení hladin folikuly stimulujícího hormonu (FSH) a luteinizačního hormonu (LH), což dále dokládá příslušnou systémovou expozici.

Vzhledem k tomu, že systémová expozice pozorovaná u přípravku Linoladiol N je mnohem vyšší než systémová expozice uváděná u jiných dostupných přípravků obsahujících estradiol pro intravaginální použití, je omezení doby trvání léčby na 4 týdny považováno za přiměřené opatření k minimalizaci rizik, a to na základě existujících obav ohledně bezpečnosti a panujících nejistot ohledně systémové expozice estradiolu ve spojení s tímto přípravkem u cílové populace postmenopauzálních žen.

Systémová expozice není u topické léčby žádoucí ani doporučena a vyvolává známé obavy ohledně bezpečnosti, které se objevují v souvislosti se systémovou hormonální substituční léčbou. Na základě vyšší dávky a značné systémové expozice estradiolu je tento přípravek z hlediska bezpečnosti ve větší míře srovnatelný s přípravky pro systémovou hormonální substituční léčbu. Vzhledem k tomu, že vaginální atrofie způsobená deficitem estrogenů u postmenopauzálních žen je chronické onemocnění, při vysazení topické léčby estrogeny se očekává recidiva projevů a příznaků. Nelze vyloučit zvýšení rizika souvisejícího s estrogeny při opakovaném použití tohoto přípravku. Z tohoto důvodu výbor CHPM doporučil omezit používání těchto léčivých přípravků pouze na 4 týdny (bez opakovaného používání) a v případě opakovaného výskytu příznaků vaginální atrofie doporučil zvážit jiné možnosti léčby, a to buď nehormonální léčbu, nebo topickou léčbu přípravky s nízkou dávkou estradiolu.

Výbor přijal argument držitele rozhodnutí o registraci, že ačkoli současné klinické standardy rozlišují mezi systémovou a topickou léčbou estrogenem a u tohoto stavu je jasně doporučena topická léčba, nepřinášející doporučení ohledně pořadí přednostního použití různých způsobů topické léčby. Proto není indikace v druhé linii, jak byla navržena v původním stanovisku výboru CHMP, tj. používání přípravku Linoladiol N po selhání topické léčby s nízkou dávkou estradiolu, v mezinárodních standardech jednoznačně uvedena, ačkoli byla zamýšlena. Výbor proto souhlasil, že by indikací mohla být „*léčba vaginální atrofie způsobené deficitem estrogenů u postmenopauzálních žen*“ podle zdůvodnění držitele rozhodnutí o registraci za předpokladu, že bude délka používání těchto léčivých přípravků omezena pouze na 4 týdny (bez opakovaného používání), jak je uvedeno výše.

Kvůli prosazení krátkodobého používání požadoval výbor CHMP stažení velikosti balení 100 g ve všech členských státech EU, kde jsou přípravky schváleny, protože toto velké balení krému je vzhledem k doporučené délce používání považováno za zbytečné. Dále z důvodu další minimalizace jakéhokoli potenciálního bezpečnostního rizika byli držitelé rozhodnutí požádáni o předložení podrobného plánu zahrnujícího přesný krátký časový harmonogram úpravy menší velikosti balení (25 g), ke kterému bude přidán aplikátor, a stažení velikostí balení 35 g a 50 g ve všech členských státech EU, kde jsou v současné době schváleny.

#### Celkové vyhodnocení přínosů a rizik

Současné terapeutické standardy pro vaginální atrofii doporučují používání nízkých dávek lokálních vaginálních estrogenů společně s nehormonálními lubrikanty nebo zvlhčujícími přípravky. Vaginální estrogenní léčba prokázala, že vede ke zmírnění projevů a příznaků vaginální atrofie. Na základě všech dostupných údajů o bezpečnosti a účinnosti léčivých přípravků obsahujících 0,01 % hmotnostních estradiolu výbor CHMP potvrdil, že poměr přínosů a rizik zůstává i nadále příznivý, pokud budou zavedena odsouhlasená omezení, upozornění a změny v informacích o přípravku a opatření k minimalizaci rizik.

#### **Zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci**

Vzhledem k tomu, že:

- výbor zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES u léčivých přípravků obsahujících 0,01 % hmotnostních estradiolu pro topické použití i kombinovaných přípravků s fixní dávkou obsahujících 0,005 % hmotnostních estradiolu a 0,4 % hmotnostních prednisolonu pro topické použití;
- výbor přezkoumal veškeré dostupné údaje z klinických studií, farmakoepidemiologických studií, publikované literatury, zkušeností z období po uvedení přípravku na trh, včetně odpovědí předložených držiteli rozhodnutí o registraci písemně i při ústním vysvětlení, týkající se účinnosti a bezpečnosti těchto léčivých přípravků pro topické použití;
- u léčivých přípravků obsahujících 0,01 % hmotnostních estradiolu pro topické použití výbor zvážil, že vzhledem k aktuálně dostupným údajům je poměr přínosů a rizik u aktuálně registrované indikace příznivý, pokud budou zavedena odsouhlasená omezení, upozornění a další změny v informacích o přípravku a dodatečná opatření k minimalizaci rizik. Zejména platí, že léčba je určena pro postmenopauzální ženy s vaginální atrofií, doba trvání léčby má být omezena na 4 týdny a přípravek je určen pouze k intravaginálnímu podání. Kromě toho byly aktualizovány kontraindikace a upozornění tak, aby byly zohledněny mezinárodní standardy a současné klinické poznatky o bezpečnosti systémové hormonální substituční léčby, zejména z hlediska tromboembolie a karcinomu prsu a endometria, a rovněž známá nedostatečná citlivost u spontánně hlášených nežádoucích příhod;
- aby výbor zajistil, že léčivé přípravky obsahující 0,01 % hmotnostních estradiolu pro topické použití nebudou používány déle než 4 týdny, uložil stáhnout velikost balení 100 g ve všech členských státech EU, kde jsou přípravky registrovány. Držitelé rozhodnutí o registraci byli dále požádáni o poskytnutí podrobného plánu zahrnujícího přesný krátký časový harmonogram úpravy menší velikosti balení (25 g) a stažení velikostí balení 35 g a 50 g ve všech členských státech EU, kde jsou v současné době registrovány;

- u léčivých přípravků obsahujících 0,005 % hmotnostních estradiolu s 0,4 % hmotnostních prednisolonu pro topické použití dospěl výbor k názoru, že vzhledem k aktuálně dostupným údajům o bezpečnosti by tyto přípravky měly být používány k počáteční krátkodobé zevní léčbě akutních mírných zánětlivých onemocnění kůže v oblasti zevního genitálu u postmenopauzálních žen, u nichž jsou indikovány slabě působící kortikosteroidy a estradiol. Byla navržena omezení, upozornění a další změny v informacích o přípravku, odrážející současné klinické poznatky o bezpečnosti hormonální substituční léčby, zejména z hlediska tromboembolie a karcinomu prsu a endometria;
- výbor je toho názoru, že v souladu se současnými klinickými poznatky přínosy léčivých přípravků obsahujících 0,005 % hmotnostních estradiolu s 0,4 % hmotnostních prednisolonu v indikaci *lichen sclerosus genitalis* nepřevyšují jejich rizika, a proto by tato indikace měla být odstraněna.

Výbor proto dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících 0,01 % hmotnostních estradiolu pro topické použití léčivých přípravků obsahujících 0,005 % hmotnostních estradiolu a 0,4 % hmotnostních prednisolonu pro topické použití zůstává příznivý za podmínky provedení příslušných změn registrace zahrnujících omezení, upozornění a další změny v informacích o přípravku i odsouhlasená opatření k minimalizaci rizik.



### **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 nejnížší 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 trvající 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 zdvojení 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,
- nedializované 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 lékařům 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 [smyšlený název] ukazuje, že během léčby dochází k systémové absorpci estradiolu v koncentracích, které jsou přechodně nad úroveň 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 předchozí 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 erythematosus,
- 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 premalignní 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 uživatelék 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 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/m<sup>2</sup>), těhotenství / poporodní období, systémový lupus erythematoses (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 úplně 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 případech 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 nitrobřišního krvácení. V případě stížnosti pacientky na silnou bolest v horní části břicha, při zvětšení jater, nebo pokud se objeví příznaky nitrobřišního krvácení, je v rámci diferenciální diagnostiky nutné zvážit 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 [smyslený název] není indikován během těhotenství. Jestliže během léčby přípravkem [smyslený 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 [smyslený 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 [smyslený 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 [smyslený 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 ≥ 1/100 až < 1/10 (≥ 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 estrogenagenní terapii po dobu delší 5 let bylo popsáno až 2násobné zvýšení rizika diagnózy karcinomu prsu.
- Jakékoli zvýšené riziko u uživatelů terapie obsahující pouze estrogény je podstatně nižší než riziko pozorované u uživatelů estrogenagenních 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 estrogény	
50–65	9–12	1,2	1–2 (0–3)
		Estrogenagenní 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 proporcionalně 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 <sup>§</sup>			
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 terapii 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 estrogenestagenní 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 estrogenestagenní 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 estrogenagenní 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 estrogény i estrogenagenní 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**

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

\* Nebylo rozlišováno mezi ischemickou a hemoragickou mozkovou příhodou.

V souvislosti s estrogenagenní 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 tkáň: 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 $\beta$ -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 $\beta$ -estradiol, je chemicky a biologicky identická s endogenním lidským estradiolem.

Endogenní 17 $\beta$ -estradiol indukuje a udržuje primární i sekundární ženské pohlavní znaky. Biologický účinek 17 $\beta$ -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:  $AUC_{0-\infty} = 887,5 \text{ pg/ml}\cdot\text{h}$ ;  $AUC_{0-tz} = 799,5 \text{ pg/ml}\cdot\text{h}$ ;  $C_{\text{max}} = 86,2 \text{ pg/ml}$ . 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 [smyslený název], jestliže**

- jste **alergická** (přecitlivělá) na **estradiol** nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku [smyslený 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 estrogeny**, 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 proteínu C, proteínu 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 [smyslený název], přestaňte přípravek hned používat a okamžitě vyhledejte svého lékaře.

#### **Při používání přípravku [smyslený 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 [smyslený 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 [smyslený 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 [smyslený název], jestliže užíváte jiné přípravky hormonální substituční terapie, např. tablety, náplasti nebo gel s estrogény k léčbě návalů horka nebo k prevenci osteoporózy.

**Přípravek [smyslený 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, závrať),
- veškeré stavy uvedené v bodě „Nepoužívejte přípravek [smyslený 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 přípravku].

### **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 estrogény 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 estrogény 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 uživatelek (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 uživatelek (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 uživatelek 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 kterákoliv z následujících situací. Informujte svého lékaře, pokud se na vás vztahuje kterákoliv z následujících situací:

- dlouhodobě nemůžete chodit z důvodu většího chirurgického výkonu, úrazu nebo onemocnění,
- máte silnou nadváhu (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>),
- 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 [smyšlený 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 uživatelek (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 uživatelek (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 uživatelek 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 uživatelek (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. Porad'te 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 nespotebovávejte 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 ztluštění 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 zvážit 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:

<b>Velmi časté:</b>	více než 1 z 10 léčených pacientek
<b>Časté:</b>	1 až 10 ze 100 léčených pacientek
<b>Méně časté:</b>	1 až 10 z 1 000 léčených pacientek
<b>Vzácné:</b>	1 až 10 z 10 000 léčených pacientek
<b>Velmi vzácné:</b>	méně než 1 z 10 000 léčených pacientek
<b>Není známo:</b>	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, prednisonol, 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 biopsii 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 ostražitost. Z bezpečnostních důvodů se přípravek [smyslený 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 ostražitost. 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 [smyslený název] obsahuje 17 $\beta$ -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 blízký 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 [smyslený 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 estrogenu, 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 estrogény, 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 estrogény,
- 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 [smyslený název] byste měla používat pouze pod lékařským dohledem. Zvláště pokud se u vás objeví nečekané krvácení z genitálií, musíte léčbu přípravkem [smyslený název] přerušit a vyhledat lékaře.
- pokud trpíte nebo jste trpěla endometriózou a podstoupila jste hysterektomii (odstranění dělohy),
- jestliže používáte přípravek [smyslený 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 [smyslený 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 [smyslený název] nesmí používat u dětí nebo dospívajících.

[...]

### **3. JAK SE PŘÍPRAVEK [smyslený název] POUŽÍVÁ**

[...]

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

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

Maximální dávka je jednou denně.

Ve většině případů se přípravek [smyslený 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 [smyslený 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.]*

**Příloha IV**  
**Podmínky registrací**

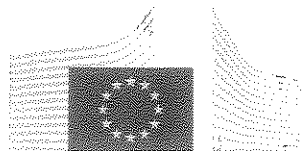


### Podmínky registrací

Příslušné vnitrostátní orgány členských států nebo případně referenčních členských států zajistí, aby držitelé rozhodnutí o registraci splnili následující podmínky:

Podmínky	Termín
<p><i>U léčivých přípravků obsahujících 0,01 % hmotnostních estradiolu pro topické použití</i></p> <p>Maximální doba trvání léčby léčivými přípravky obsahujícími 0,01 % hmotnostních estradiolu pro topické použití je omezena na 4 týdny (bez opakovaného používání). Proto je třeba stáhnout velikost balení 100 g ve všech členských státech EU, kde je v současné době registrována.</p>	<p>do 3 měsíců od vydání rozhodnutí Komise</p>
<p><i>U léčivých přípravků obsahujících 0,01 % hmotnostních estradiolu pro topické použití</i></p> <p>Vzhledem k tomu, že maximální doba trvání léčby léčivými přípravky obsahujícími 0,01 % hmotnostních estradiolu pro topické použití je omezena na 4 týdny (bez opakovaného používání), držitelé rozhodnutí o registraci by měli předložit podrobný plán zahrnující přesný krátký časový harmonogram úpravy menší velikosti balení (25 g) a stažení velikostí balení 35 g a 50 g ve všech členských státech EU, kde jsou v současné době registrovány.</p>	<p>do 3 měsíců od vydání rozhodnutí Komise</p>





EVROPSKÁ KOMISE  
GENERÁLNÍ SEKRETARIÁT

V Bruselu dne 20.8.2014  
SG-Greffe(2014) D/ 11646


STÁLÉ ZASTOUPENÍ  
ČESKÉ REPUBLIKY  
PŘI EVROPSKÉ UNII  
Rue Caroly, 15  
1050 BRUXELLES  
BELGIQUE

**OZNAMENÍ PODLE CLANKU 297 SFEU**

**Věc:           PROVÁDĚCÍ ROZHODNUTÍ KOMISE (19.8.2014)**

Generální sekretariát Vás žádá, abyste laskavě předali ministrovi zahraničních věcí přiložené rozhodnutí.

Za generální tajemnici

P.O. 

Valérie DREZET-HUMEZ

Příloha : C(2014) 6030 final

CZ



