

VZOROVÝ SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU PRO PŘÍPRAVKY HORMONÁLNÍ SUBSTITUČNÍ LÉČBY

Ref. č. dokumentu: CMDh/131/2003 Rev 3
Prosinec 2009

4.1 Terapeutické indikace

- Hormonální substituční terapie (HRT) symptomů nedostatku estrogenu u žen po menopauze
 - *Režim sekvenční HRT: HRT symptomů nedostatku estrogenu [u žen, u nichž se poslední menstruace dostavila minimálně před 6 měsíci*1]*

**1 Vyžaduje se u všech sekvenčních přípravků HRT kromě těch, o nichž existují dostatečné údaje prokazující účinnost a bezpečnost u perimenopauzálních žen*

- *Režim kontinuální kombinované HRT: HRT pro nedostatek estrogenu u žen x měsíců/let (doplňte a vyberte odpovídající) po poslední menstruaci (v závislosti na vstupních kritériích studií předložených jako podklady pro tuto indikaci)*
- Prevence osteoporózy u žen po menopauze, u nichž je vysoké riziko vzniku budoucích zlomenin a které netolerují nebo mají kontraindikovánu léčbu jinými přípravky schválenými pro prevenci osteoporózy (viz též bod 4.4)

Pokud je cílová populace širší než populace, která byla zařazena do hlavních klinických hodnocení účinnosti, je třeba to zde uvést. Například: „Zkušenosti s léčbou žen starších 65 let jsou omezené.“

Pokud je indikace přípravku HRT rozšířena o perimenopauzální ženy, musejí studie zahrnovat symptomatické ženy, u nichž zatím nedošlo k nástupu menopauzy, ale které jsou v přechodných perimenopauzálních letech, pro něž je typická nepravidelnost menstruačního cyklu a symptomy nedostatku estrogenu. Doporučuje se samostatná analýza přínosů a rizik, protože u perimenopauzálních žen zatím nevyhasla endogenní produkce estrogenu.

Další indikace mohou být přijatelné v případě, že jsou podloženy dostatečnými klinickými údaji.

4.2 Dávkování a způsob podání

Způsob podání je třeba popsat co nejstručněji.

Estrogeny + progestageny:

- Terminologie dávkování přípravků HRT by měla být následující:

„Cyklické“: Estrogen je podáván cyklicky, s obdobím bez léčby; obvykle 21 dní léčby a 7 dní bez léčby. Progestagen se obvykle doplňuje na dobu 12-14 dnů cyklu.

„Kontinuální sekvenční“: Estrogen je podáván kontinuálně. Progesteron se obvykle doplňuje na dobu 12-14 dní (nebo více) každého 28denního cyklu, a to sekvenčním způsobem.

„Kontinuální kombinované“: Estrogen a progesteron se podávají každý den bez přerušení.

- *Měla by být uvedena informace jak zahájit léčbu u pacientek, které HRT ještě nežívaly, a u pacientek, které přecházejí z jiné HRT (cyklické, sekvenční nebo kontinuální kombinované).*
- *Pokud je u téhož přípravku k dispozici více kombinací progesteronu a estrogeneru, je třeba uvést pokyny ohledně odpovídající počáteční dávky této kombinace a kritéria pro výběr dalších dávek. Tyto pokyny by měly v optimálním případě vycházet z výsledků klinických studií.*
- *Tato část by měla zahrnovat následující prohlášení:
„Při zahájení a pokračování léčby postmenopauzálních symptomů je třeba použít nejnižší účinnou dávku po co nejkratší dobu (viz též bod 4.4)“.*

Samotný estrogen:

- *U přípravků obsahujících pouze estrogen je třeba v bodě 4.1 jasně uvést, zda je přípravek indikován pouze pro ženy bez dělohy. U přípravků obsahujících samotný estrogen a schválených pro ženy s dělohou je třeba v bodě 4.2 uvést pokyny k přídatné léčbě progesteronem. Doporučeny by měly být výhradně progesterony schválené jako přídatná léčba k léčbě estrogenem. Obecně řečeno by se měl progesteron doplňovat minimálně po dobu 12-14 dní v každém měsíčním/28denním cyklu. V doporučení mohou být uvedeny příklady vhodných přípravků a dávek.*
- *Pokud není přítomna předchozí diagnóza endometriózy, nedoporučuje se přidávat progesteron u žen po hysterektomii.*
- *Je třeba uvést pokyny k tomu, jak jednat, pokud pacientka zapomene užít dávku, včetně informace, že vynecháním dávky se může zvýšit pravděpodobnost krvácení z průniku a špinění.*

4.3. Kontraindikace

- Známý, uváděný v anamnéze nebo suspektní karcinom prsu
- Známé nebo suspektní estrogeně podmíněné maligní tumory (např. karcinom endometria)
- Nediagnostikované krvácení z genitálií
- Neléčená hyperplazie endometria
- Dřívější či současný žilní tromboembolismus (trombóza hlubokých žil, plicní embolie)
- Známá trombofilní porucha (např. deficeence proteinu C, proteinu S nebo antitrombinu, viz bod 4.4)
- Aktivní nebo nedávno prodělané arteriální tromboembolické onemocnění (např. angina pectoris, infarkt myokardu)
- Akutní onemocnění jater nebo v anamnéze uváděné onemocnění jater, pokud se jaterní testy nevrátily do normálu
- Známá přecitlivělost na léčivé látky nebo na kteroukoliv z pomocných látek
- Porfýrie

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

- *Léčba postmenopauzálních symptomů hormonální substitucí by měla být zahájena pouze tehdy, pokud symptomy nepříznivě ovlivňují kvalitu života. Ve všech případech je třeba podrobně zvážit rizika a přínosy léčby, a to alespoň jednou ročně, a pokračovat v HRT pouze tehdy, pokud přínosy převažují nad*

riziky.

- Údaje týkající se rizik souvisejících s HRT v léčbě předčasné menopauzy jsou omezené. Vzhledem k nízké úrovni absolutního rizika u mladších žen však může být poměr přínosů a rizik u těchto žen příznivější než u starších žen.

Lékařské vyšetření/kontroly

- Před zahájením nebo obnovením HRT je nutno zjistit kompletní osobní a rodinnou zdravotní anamnézu. Lékařské vyšetření (včetně vyšetření pánve a prsou) by se mělo řídit informacemi vycházejícími z anamnézy, kontraindikacemi a upozorněními pro použití HRT. V průběhu léčby se doporučuje provádět pravidelná kontrolní vyšetření, jejichž frekvence a charakter jsou individuální s ohledem na stav každé pacientky. Ženy je třeba upozornit na to, jaké změny v prsou by měly hlásit svému lékaři nebo zdravotní sestře (viz níže „Karcinom prsu“). Vyšetření, včetně vhodných zobrazovacích metod, např. mamografie, je třeba provádět v souladu s aktuálně přijímanou screeningovou praxí, upravenou s ohledem na klinické potřeby individuálních pacientek.

Stavy vyžadující dohled

- Pokud je přítomen jakýkoliv z následujících stavů, nebo se vyskytl v minulosti a/nebo se zhoršil v průběhu těhotenství či předchozí hormonální léčby, je třeba pacientku bedlivě sledovat. Je nutno vzít v úvahu, že tyto stavy se mohou vyskytnout opakovaně nebo se mohou během léčby přípravkem [*obchodní název*] zhoršit. Jedná se především o následující:
 - Leiomyom (děložní fibroidy) nebo endometrióza
 - Rizikové faktory tromboembolických poruch (viz níže)
 - Rizikové faktory estrogenně podmíněných tumorů, např. dědičná zátěž ke karcinomu prsu z první linie
 - Hypertenze
 - Porucha činnosti jater (např. adenom jater)
 - Diabetes mellitus s vaskulárním postižením nebo bez něj
 - Cholelitiáza
 - Migréna nebo (těžké) bolesti hlavy
 - Systémový lupus erythematosus
 - Hyperplazie endometria v anamnéze (viz níže)
 - Epilepsie
 - Astma
 - Otokleróza

Důvody okamžitého vysazení léčby

Léčbu je třeba vysadit v případě zjištění kontraindikací a v následujících situacích:

- Žloutenka nebo zhoršení funkce jater
- Významné zvýšení krevního tlaku
- Nový výskyt migrenózních bolestí hlavy
- Těhotenství

Hyperplazie a karcinom endometria

- U žen s intaktní dělohou je zvýšeno riziko hyperplazie a karcinomu endometria, pokud se estrogenu podávají samostatně po delší dobu. Hlášené zvýšení rizika vzniku karcinomu endometria u uživatelék samotných estrogenu se pohybuje od dvojnásobku do dvanáctinásobku oproti ženám, které samotné estrogenu neužívají, a to v závislosti na délce léčby a dávce estrogenu (viz bod 4.8). Po ukončení léčby může riziko zůstat zvýšené po dobu minimálně 10 let.
- Cyklický přírůstek progestagenu na dobu minimálně 12 dní v každém měsíčním/28denním cyklu nebo kontinuální kombinovaná léčba estrogenem a progestagenem u žen, které neprodělaly hysterektomii, předchází zvýšenému riziku, které souvisí s HRT obsahující samotný estrogen.

- **Další upozornění vztahující se k přípravkům obsahujícím samotný estrogen:**
U perorálních dávek estradiolu >2 mg, konjugovaných estrogenů koňského původu (CEE) >0,625 mg a náplastí >50 µg/den nebyla bezpečnost endometria při přidání progestagenů prokázána. (Tuto informaci je u takových přípravků nutno výslovně uvést.)
- V prvních měsících léčby může dojít ke krvácení z průniku a špinění. Pokud ke krvácení z průniku nebo špinění dojde po určité době, kdy pacientka užívá léčbu, nebo pokud krvácení pokračuje po přerušení léčby, je třeba vyšetřit jeho příčinu, což může zahrnovat i biopsii endometria k vyloučení endometriální malignity.
- **Další varování, které je třeba uvést pouze v souhrnu údajů o přípravcích obsahujících samotné estrogeny:**
„Estrogenní stimulace bez opozice progestagenem může vést ke vzniku prekanceróz nebo malignit v reziduálních ohniscích endometriózy. Proto je třeba u žen, které prodělaly hysterektomii z důvodu endometriózy, zvážit přidání progestagenů k estrogenové HRT, pokud je známo, že se u nich vyskytuje reziduální endometrióza.“

Karcinom prsu

Celkové údaje ukazují na zvýšené riziko karcinomu prsu u žen užívajících kombinaci estrogen-progestagen a možná i HRT obsahující pouze samotný estrogen, a to v závislosti na délce užívání HRT.

Kombinovaná léčba estrogenem a progestagenem

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

Léčba samotným estrogenem

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

Zvýšení rizika se projeví po několika málo letech užívání, ale vrátí se zpět na vstupní úroveň do několika mála (maximálně pěti) let po ukončení léčby.

HRT, především kombinovaná léčba estrogenem a progestagenem, zvyšuje denzitu mamografických nálezů, což může negativně ovlivnit radiologickou detekci karcinomu prsu.

Karcinom ovarií

Karcinom ovarií je mnohem vzácnější než karcinom prsu. Dlouhodobé (minimálně 10-15leté) užívání přípravků HRT obsahujících samotný estrogen je spojováno s mírně zvýšeným rizikem vzniku karcinomu ovarií (viz bod 4.8). Některé studie, včetně hodnocení WHI, naznačují, že dlouhodobé užívání kombinované HRT s sebou může nést podobné nebo o něco nižší riziko (viz bod 4.8).

Žilní tromboembolismus

- HRT je spojována s 1,3-3násobným rizikem vzniku žilního tromboembolismu (VTE), tj. trombózy hlubokých žil nebo plicní embolie. Výskyt takové příhody je mnohem pravděpodobnější v prvním roce užívání HRT než později (viz bod 4.8).
- U pacientek se známými trombofilními stavy je zvýšené riziko vzniku VTE. Hormonální substituční terapie může toto riziko dále zvyšovat. U těchto pacientek je proto HRT kontraindikována (viz bod 4.3).

- Obecně uznávané rizikové faktory vzniku VTE zahrnují užívání estrogenů, vyšší věk, velké operace, delší nehybnost, obezitu ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), těhotenství/poporodní období, systémový lupus erythematosus (SLE) a onkologická onemocnění. V otázce, jakou roli mohou mít ve VTE křečové žíly, neexistuje shoda.
- Jako u všech pacientů po operaci je třeba zvážit preventivní opatření, aby se zabránilo vzniku pooperační VTE. Pokud má po plánované operaci vzniknout delší nehybnost, doporučuje se dočasně HRT vysadit 4 až 6 týdnů před touto operací. Léčba by se neměla obnovit dříve, než bude žena opět plně pohyblivá.
- U žen, které nemají VTE v osobní anamnéze, ale mají příbuzného první linie, který trpěl trombózou v mladém věku, lze nabídnout screening po pečlivém vysvětlení jeho omezení (screening zachytí pouze část trombofilních poruch). Pokud je zjištěn trombofilní defekt, který je spojován s trombózou členů rodiny, nebo pokud se jedná o „závažný“ defekt (např. deficiencie antitrombinu, proteinu S nebo proteinu C nebo kombinace defektů), je HRT kontraindikována.
- U žen, které jsou již chronicky léčeny antikoagulačními přípravky, je nutno pečlivě zvážit poměr přínosů a rizik léčby HRT.
- Pokud po zahájení léčby dojde ke vzniku VTE, je třeba přípravek vysadit. Pacientky je třeba upozornit, aby se na svého lékaře obrátily, jakmile si budou vědomy nástupu některého potencionálního symptomu tromboembolismu (např. bolestivé otoky dolních končetin, náhlá bolest na hrudi, dyspnoe).

Choroba věnčitých tepen (CAD)

- Randomizovaná, kontrolovaná hodnocení neposkytla žádný důkaz ochrany proti infarktu myokardu u žen se stávající CAD nebo bez ní, které užívaly kombinovanou léčbu estrogenem a progestagenem nebo HRT obsahující samotný estrogen.

Kombinovaná léčba estrogenem a progestagenem

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

Samotný estrogen

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

Ischemická mozková příhoda

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

Další stavy

- Estrogeny mohou vyvolávat retenci tekutin, a proto je třeba bedlivě sledovat pacientky trpící srdeční či renální dysfunkcí.
- Ženy s preexistující hypertriglyceridémií je třeba v průběhu estrogenové či hormonální substituční léčby bedlivě sledovat, neboť při estrogenové léčbě pacientek s tímto stavem byly zaznamenány vzácné případy výrazného zvýšení triglyceridů v plazmě, což vedlo k pankreatitidě.

- Estrogeny zvyšují hladinu tyroxin vázícího globulinu (TBG), což vede ke zvýšení celkové hladiny hormonu štítné žlázy v oběhu, měřené jódem vázaným na proteiny v séru (PBI), hladinami T4 (stanovenými sloupcovou metodou či radioimunoesejí) nebo hladinami T3 (stanovenými radioimunoesejí). Vazebný poměr T3 se snižuje, což odráží zvýšenou hladinu TBG. Koncentrace volného T4 a volného T3 zůstávají nezměněny. Může dojít také ke zvýšení hladin dalších vazebných proteinů v séru, např. kortikosteroidy vázícího globulinu (CBG) a globulinu vázícího pohlavní hormony (SHBG), což vede ke zvýšení hladin kortikosteroidů, resp. pohlavních steroidů v oběhu. Koncentrace volných či biologicky aktivních hormonů se nemění. Může dojít i ke zvýšení hladin dalších proteinů v plazmě (angiotensinogen/reninový substrát, alfa-I-antitrypsin, ceruloplasmin).
- Užíváním HRT nedochází ke zlepšení kognitivních funkcí. Existují určité údaje týkající se zvýšeného rizika pravděpodobné demence u žen, které začínají užívat kontinuální kombinovanou HRT nebo HRT obsahující samotný estrogen ve věku vyšším než 65 let.

4.5 Interakce

Viz směrnice ohledně SPC (*A Guideline on Summary of Product Characteristics*).

Následující odstavec je vzorový, je možné jej upravovat, pokud studie interakcí steroidů, které jsou součástí přípravku, vykazují rozdíly. Lze zařadit i míru účinku pozorovaného u konkrétního přípravku/typu přípravku. U kombinovaných přípravků je třeba připojit informace o konkrétním daném progestagenu.

„Metabolismus estrogenů [a progestagenů] se může zvýšit, pokud jsou souběžně podávány látky, o nichž je známo, že indukují aktivitu enzymů metabolizujících léky, konkrétně enzymů patřících do skupiny cytochromu P450, jako jsou např. antikonvulziva (např. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) a přípravky proti infekcím (např. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz). Ačkoliv je známo, že ritonavir a nelfinavir působí jako silné inhibitory, vykazují naopak silné indukující vlastnosti, pokud jsou používány souběžně se steroidními hormony. Bylinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum Perforatum*) mohou indukovat metabolismus estrogenů [a progestagenů]. **[U transdermálních přípravků lze dodat následující: Při transdermálním podání nedochází k prvnímu průchodu játry, a proto může být transdermálně aplikovaná HRT obsahující estrogeny [a progestageny] méně ovlivněna induktory enzymů než perorálně podávané hormony.]**

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

4.6 Těhotenství a kojení

1. Přípravky obsahující samotné estrogeny (2 možnosti)

1.1 Indikované pro ženy bez dělohy

Přípravek [*obchodní název*] je indikován pouze pro ženy bez dělohy.

1.2 Indikované pro ženy s dělohou

Přípravek [*obchodní název*] není indikován během těhotenství. Pokud žena otěhotní během léčby přípravkem [*obchodní název*], je třeba léčbu neprodleně přerušit. Výsledky většiny doposud provedených epidemiologických studií relevantních pro neúmyslné vystavení plodu účinkům estrogenů neprokázaly žádné teratogenní ani fetotoxické účinky.

2. Přípravky obsahující estrogeny/progestageny (4 možnosti)

2.1 Známý progestagen (tj. jsou k dispozici údaje o exponovaných těhotných ženách), bez specifického účinku

Přípravek [*obchodní název*] není indikován během těhotenství. Pokud během léčby přípravkem [*obchodní název*] žena otěhotní, je třeba léčbu neprodleně přerušit. Z klinického hlediska údaje o omezeném/vysokém (*vyberte hodící se*) počtu exponovaných těhotných žen neukazují žádné nežádoucí

účinky [název progestagenu] na plod. Výsledky většiny doposud provedených epidemiologických studií relevantních pro neúmyslné vystavení plodu účinkům kombinace estrogenu-progestagenu neprokázaly žádné teratogenní ani fetotoxické účinky.

2.2 Známý progestagen (tj. jsou k dispozici údaje o exponovaných těhotných ženách), se specifickým účinkem

Přípravek [obchodní název] není indikován během těhotenství. Pokud během léčby přípravkem [obchodní název] žena otěhotní, je třeba léčbu neprodleně přerušit. Údaje o omezeném/vysokém (vyberte hodící se) počtu exponovaných těhotných žen ukazují nežádoucí účinky [název progestagenu] na plod **[je třeba uvést konkrétně]**. Výsledky většiny doposud provedených epidemiologických studií relevantních pro neúmyslné vystavení plodu účinkům kombinace estrogenu-progestagenu neprokázaly žádné teratogenní ani fetotoxické účinky.

2.3 Nový progestagen nebo progestagen, u kterého nejsou k dispozici údaje o expozici těhotných žen, a ve studiích na zvířatech nebyl pozorován žádný specifický účinek

Přípravek [obchodní název] není indikován během těhotenství. Pokud během léčby přípravkem [obchodní název] žena otěhotní, je třeba léčbu neprodleně přerušit. Pro [název progestagenu] nejsou k dispozici žádné klinické údaje o exponovaných těhotných ženách. Studie na zvířatech neprokázaly reprodukční toxicitu. Výsledky většiny doposud provedených epidemiologických studií relevantních pro neúmyslné vystavení plodu účinkům kombinace estrogenu s jinými progestagenu neprokázaly žádné teratogenní ani fetotoxické účinky.

2.4 Nový progestagen nebo progestagen, u kterého nejsou k dispozici údaje o expozici těhotných žen, ale ve studiích na zvířatech byly pozorovány možné související nežádoucí účinky

Přípravek [obchodní název] není indikován během těhotenství. Pokud během léčby přípravkem [obchodní název] žena otěhotní, je třeba léčbu neprodleně přerušit. Pro [název progestagenu] nejsou k dispozici žádné klinické údaje o exponovaných těhotných ženách. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Možné riziko pro lidi není známo. Výsledky většiny doposud provedených epidemiologických studií relevantních pro neúmyslné vystavení plodu účinkům kombinace estrogenu s jinými progestagenu neprokázaly žádné teratogenní ani fetotoxické účinky.

Kojení

Přípravek [obchodní název] není indikován během kojení.

4.8. Nežádoucí účinky

V této části je třeba dodržovat směrnici týkající se SPC (A Guideline on Summary of Product Characteristics). Konkrétně by tato část měla obsahovat:

- Úvodní odstavec, kde se uvede odhad celkového procenta léčených pacientek, u nichž se předpokládá výskyt nežádoucích účinků, a přehled všech nežádoucích účinků, které se v klinických hodnoceních vyskytly u $\geq 10\%$ pacientek.
- Po úvodním odstavci by měla být zařazena tabulka, v níž je třeba uvést všechny nežádoucí účinky zjištěné z klinických hodnocení přípravku. V této tabulce lze pro vyjádření nežádoucích účinků použít terminologii MedDRA (High Level Terms a specifické Preferred Terms). Tabulka by měla mít následující formát:

Třída orgánových systémů (dle MedDRA)	Velmi časté nežádoucí účinky $\geq 1/10$	Časté nežádoucí účinky $\geq 1/100, < 1/10$	Méně časté nežádoucí účinky $\geq 1/1\ 000, < 1/100$	Vzácné nežádoucí účinky $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$

Riziko karcinomu prsu

- U žen užívajících kombinovanou léčbu estrogenem a progestagenem po dobu přesahující 5 let bylo hlášeno až dvojnásobně zvýšené riziko diagnózy karcinomu prsu.
- Jakékoliv zvýšení rizika u žen léčených samotným estrogenem je výrazně nižší než riziko pozorované u pacientek užívajících kombinace estrogen-progestagen.
- Míra rizika závisí na délce užívání (viz bod 4.4).
- Dále jsou uvedeny výsledky největší epidemiologické studie (MWS) a největšího randomizovaného, placebem kontrolovaného hodnocení (studie WHI).

Studie MWS (Million Women Study) – Odhad dodatečného rizika vzniku karcinomu prsu po pětiletém užívání

Věkové rozmezí (roky)	Případy na 1000 žen, které HRT nikdy neužívaly, v pětiletém období *2	Poměr rizik a 95%CI#	Další případy na 1000 žen, které užívaly HRT v pětiletém období (95% CI)
HRT obsahující samotný estrogen			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Kombinace estrogen-progestagen			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
#Celkový poměr rizik. Poměr rizik není konstantní, ale bude se zvyšovat s prodlužující se dobou užívání. Pozn.: Vzhledem k tomu, že profil incidence karcinomu prsu se v jednotlivých státech liší, počet dodatečných případů karcinomu prsu se bude také úměrně lišit.			

*2 Odvozeno ze základní incidence karcinomu prsu v rozvinutých zemích

Americká studie WHI – Dodatečné riziko rakoviny prsu po pětiletém užívání

Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1000 žen ve skupině užívající placebo po dobu 5 let	Poměr rizik a 95% CI	Další případy na 1000 žen, které užívaly HRT v pětiletém období (95% CI)
Samotné estrogény (CEE)			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*3
estrogen + progestogen (CEE+MPA) ‡			
50-79	14	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

*3 Studie WHI u žen bez dělohy, u nichž se neprojevovalo zvýšení rizika karcinomu prsu

‡Když se analýza omezila na ženy, které před vstupem do studie neužívaly HRT, nebylo patrné žádné zvýšení rizika v průběhu prvních 5 let léčby, po 5 letech bylo riziko vyšší než u žen, které HRT neužívaly.

Riziko karcinomu endometria

Postmenopauzální ženy s dělohou

Riziko karcinomu endometria je přibližně 5 na každých 1000 žen s dělohou, které nepoužívají HRT. U žen s dělohou se používání HRT obsahující samotný estrogen nedoporučuje, protože zvyšuje riziko karcinomu endometria (viz bod 4.4). V závislosti na délce užívání samotného estrogenu a na dávce estrogenu se zvýšení rizika karcinomu endometria v epidemiologických studiích pohybovalo od 5 do 55 dalších případů diagnostikovaných na každých 1000 žen ve věku od 50 do 65 let.

Doplněním léčby samotným estrogenem o progestagen po minimální dobu 12 dní v každém cyklu lze zvýšení tohoto rizika zabránit. Pětileté užívání kombinované (sekvenční či kontinuální) HRT ve studii Million Women Study nezvýšilo riziko karcinomu endometria (RR 1,0 (0,8-1,2)).

Karcinom ovarií

Dlouhodobé užívání HRT obsahující samotný estrogen a kombinaci estrogen-progestagen je spojováno s mírně zvýšeným rizikem karcinomu ovarií. Pětiletá léčba HRT ve studii Million Women měla za následek 1 dodatečný případ na 2500 uživatelék.

Riziko žilního tromboembolismu

HRT je spojována s 1,3-3násobně zvýšeným relativním rizikem vzniku žilního tromboembolismu (VTE), tj. trombózy hlubokých žil nebo plicní embolie. Výskyt takové příhody je pravděpodobnější v prvním roce užívání hormonální léčby (viz bod 4.4). Výsledky studií WHI jsou uvedeny v následující tabulce:

Studie WHI – Dodatečné riziko VTE při pětiletém užívání

Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1000 žen ve skupině užívající placebo po dobu 5 let	Poměr rizik a 95% CI	Další případy na 1000 žen, které užívaly HRT
Samotný perorální estrogen*4			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3 – 10)
Perorální kombinace estrogen-progestagen			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 - 13)

*4 Studie u žen bez dělohy

Riziko choroby věnčitých tepen (CAD)

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

Riziko ischemické mozkové příhody

- Léčba samotným estrogenem a kombinací estrogen + progestagen je spojována až s 1,5násobným zvýšením relativního rizika vzniku ischemické mozkové příhody. Riziko hemoragické mozkové příhody se během léčby HRT nezvyšuje.
- Toto relativní riziko nezávisí na věku ani na délce užívání, ale protože vstupní riziko do značné míry na věku závisí, bude se celkové riziko vzniku mozkové příhody u žen užívajících HRT s přibývajícím věkem zvyšovat, viz bod 4.4.

Studie WHI – Dodatečné riziko vzniku ischemické mozkové příhody*5 při pětiletém užívání

Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1000 žen ve skupině užívající placebo po dobu 5 let	Poměr rizik a 95% CI	Další případy na 1000 žen, které užívaly HRT po dobu 5 let
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

*5 Bez rozlišení mezi ischemickou a hemoragickou mozkovou příhodou.

Po tabulce uvádějící nežádoucí účinky pozorované v klinických hodnoceních konkrétního přípravku by měly následovat nežádoucí účinky společné všem přípravkům HRT. Příklad textu, který bude následovat po tabulce:

Další nežádoucí účinky, které byly hlášeny v souvislosti s léčbou estrogenem/progestagenem:

- Onemocnění žlučníku
- Poruchy kůže a podkoží: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulární purpura
- Pravděpodobnost demence ve věku nad 65 let (viz bod 4.4).

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

- **Estradiol/Estradiol valerát:** Léčivá látka, syntetický 17β -estradiol, je chemicky a biologicky totožná s endogenním lidským estradiolem. Nahrazuje vymizelou produkci estrogenu u žen v menopauze a zmírňuje klimakterické příznaky. Estrogeny zabraňují ztrátě kostní hmoty po menopauze nebo ovariektomii. (Pozn.: Platí pouze pro přípravky s indikací prevence osteoporózy.)

nebo:

Konjugované ekvinní estrogény (konjugované estrogény koňského původu): Léčivými látkami jsou především sulfátové estery estronu, equilin-sulfáty a $17\alpha/\beta$ - estradiol. Ty nahrazují vymizelou produkci estrogenu u žen v menopauze a zmírňují klimakterické příznaky. Estrogeny zabraňují ztrátě kostní hmoty po menopauze nebo ovariektomii. (Pozn.: Platí pouze pro přípravky s indikací prevence osteoporózy.)

- **Progestagen:**

Vzhledem k tomu, že estrogény podporují růst endometria, samotné estrogény zvyšují riziko hyperplazie a karcinomu endometria. Přidáním progestagenu se u žen, které neabsolvovaly hysterektomii, značně snižuje riziko vzniku hyperplazie endometria vyvolané estrogenem.

Veškeré další informace v této části je třeba omezit na schválené indikace a potenciální nežádoucí účinky (viz níže poznámka k lipidům).

Informace z klinických hodnocení

- Zmírnění symptomů vyvolaných nedostatkem estrogenu a profily krvácení
 - Zmírnění klimakterických příznaků bylo dosaženo během několika prvních týdnů léčby.
 - Pravidelné krvácení z vysazení nastalo u x % (doplňte) žen a v průměru trvalo x (doplňte) dní. Krvácení z vysazení obvykle započalo x dní před/po (doplňte a vyberte vyhovující) poslední tabletě progestagenové fáze. Krvácení z průniku a/nebo špinění se objevilo u x % (doplňte) žen v průběhu prvních tří měsíců léčby a u x % (doplňte) během 10.-12. měsíce léčby. Amenorea (absence krvácení a špinění) byla přítomna v x % (doplňte) cyklů během prvního roku léčby (platí pro cyklické nebo sekvenční přípravky).

Nebo:

- Amenorea byla pozorována u x % (doplňte) žen v 10.-12. měsíci léčby. K nepravidelnému krvácení a/nebo špinění došlo u x % (doplňte) žen v průběhu prvních tří měsíců léčby a u x % (doplňte) v 10.-12. měsíci léčby (platí pro kontinuální kombinované přípravky).
- Prevence osteoporózy
 - Deficience estrogenu v menopauze souvisí se zvyšující se kostní přestavbou a úbytkem kostní hmoty.
 - Účinek estrogenu na hustotu kostního minerálu závisí na dávce. Zdá se, že ochrana je účinná do té

doby, dokud trvá léčba. Po vysazení HRT dochází ke ztrátě kostní hmoty v podobné míře jako u neléčených žen.

- Výsledky studie WHI a meta-analyzovaných studií ukazují, že aktuální užívání HRT, samostatně či v kombinaci s progestagenem – podávané převážně zdravým ženám – snižuje riziko zlomeniny kyčle, obratlů a jiných osteoporotických fraktur. HRT může také předcházet vzniku zlomenin u žen s nízkou kostní denzitou a/nebo s diagnózou osteoporózy, ale průkazy tohoto jsou omezené.
- Po x (*doplňte*) letech léčby přípravkem [*obchodní název*] činilo zvýšení hustoty kostního minerálu (BMD) v bederní páteři x % ± x % (*doplňte*) (střední hodnota ± SD). Podíl žen, jejichž hodnota BMD v bederní oblasti zůstala zachována nebo se zvýšila během léčby, představoval x (*doplňte*) %.
- Přípravek [*obchodní název*] měl dále vliv na BMD v oblasti kyčle. Zvýšení po x (*doplňte*) letech činilo x % ± x % (*doplňte*) (střední hodnota ± SD) v oblasti krčku femuru a x % ± x % (*doplňte*) (střední hodnota ± SD) celkově v kyčli. Podíl žen, jejichž hodnota BMD v kyčelní oblasti zůstala zachována nebo se zvýšila během léčby, představoval x (*doplňte*) %.
- *Informace o biochemických markerech kostní resorpce a formace by zde neměly být zařazeny. BMD se považuje za lepší zástupný ukazatel fraktur než biochemické markery.*
- *Informace o lipidech v séru (platí pro všechny přípravky)
Změny v lipidech by zde neměly být zařazeny, neboť tyto informace se nevztahují k žádné z uváděných indikací HRT. Vzhledem k tomu, že nebyl prokázán žádný přínos v primární ani sekundární prevenci choroby věnčitých tepen, je klinický význam změn v lipidech neznámý, a relevance pro bezpečnost přípravku tudíž značně pochybná.*

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Viz Směrnice týkající se SPC (*A Guideline on Summary of Product Characteristics*).

- *Pro všechny přípravky HRT by v této části měly být uvedeny údaje o hladinách estrogenu a progestagenu v plazmě C_{max} , $C_{prům}$, ($C_{average}$), C_{min} .*

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Bez konkrétních doporučení.

*Tato část by měla odpovídat Směrnici týkající se SPC (*A Guideline on Summary of Product Characteristics*).*

Zmíněny by měly být pouze ty výsledky, které jsou významné pro předepisující lékaře. Tam, kde studie na zvířatech ukázaly embryotoxické nebo jiné účinky, je třeba toto pozorování rozebrat v této části, s křížovými odkazy na jiné oddíly.