

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Estriol Wolff 0,5 mg/g vaginální krém

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden gram vaginálního krému obsahuje 0,5 mg estriolu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden gram vaginálního krému obsahuje 50 mg cetylstearylalkoholu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Vaginální krém

Bílý krém.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba příznaků vaginální atrofie v důsledku nedostatku estrogenu u žen po menopauze.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Postmenopauzální ženy

Obecně je doporučena dávka během prvních tří týdnů léčby jedna náplň aplikátoru = 1 g krému (odpovídá 0,5 mg estriolu) denně. Poté má být použita jako udržovací dávka jedna náplň aplikátoru = 1 g krému (odpovídá 0,5 mg estriolu) dvakrát týdně.

Při zahájení a při pokračování léčby postmenopauzálních příznaků má být použita nejnižší účinná dávka po co nejkratší dobu (viz také bod 4.4).

U přípravků obsahujících estrogen k vaginální aplikaci, u nichž systémová expozice estrogenům zůstává v normálním postmenopauzálním rozmezí, se nedoporučuje přidání progestagenu (viz bod 4.4).

Přípravek Estriol Wolff není antikoncepční přípravek.

Pediatrická populace

U pediatrické populace není žádné relevantní použití přípravku Estriol Wolff.

Vynechaná dávka

V případě denního použití během prvních tří týdnů léčby

Pokud se vynechání dávky zjistí následující den, nemá být nahrazena. V takovém případě má být znovu zahájeno obvyklé schéma dávkování.

V případě dvou aplikací týdně

Vynechaná dávka má být aplikována co nejdříve.

Způsob podání

Vaginální podání.

Přípravek Estriol Wolff má být ideálně zaveden hluboko do vaginy pomocí aplikátoru večer před spaním.

4.3 Kontraindikace

- Karcinom prsu známý, v anamnéze nebo suspektní.
- Maligní nádory závislé na estrogenech (např. karcinom endometria) známé nebo suspektní
- Nediagnostikované krvácení z genitálií.
- Neléčená hyperplazie endometria.
- Žilní tromboembolismus v anamnéze nebo v současnosti (hluboká žilní trombóza, plicní embolie).
- Známé trombofilní stavy (např. deficit proteinu C, proteinu S nebo antitrombinu, viz bod 4.4).
- Aktivní nebo recentní arteriální tromboembolické onemocnění (např. angina pectoris, infarkt myokardu).
- Akutní onemocnění jater nebo onemocnění jater v anamnéze, pokud se výsledky jaterních testů nevrátily k normálním hodnotám.
- Porfyrie.
- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Při léčbě postmenopauzálních příznaků má být hormonální substituční léčba (HRT) zahájena pouze u příznaků, které nepříznivě ovlivňují kvalitu života. Ve všech případech je nutné provést nejméně jednou ročně pečlivé zhodnocení rizik a přínosů a v HRT se má pokračovat, pouze pokud přínosy převažuje nad riziky.

Údaje týkající se rizik souvisejících s HRT při léčbě předčasné menopauzy jsou omezené. Vzhledem k nízkému absolutnímu riziku u mladších žen může však být poměr přínosů a rizik u těchto žen příznivější než u starších žen.

Lékařské vyšetření / sledování

Před zahájením nebo opětovným nasazením HRT se má odebrat kompletní osobní a rodinná anamnéza. Anamnézou, kontraindikacemi a upozorněními pro použití se má řídit fyzikální vyšetření (včetně pánve a prsou). Během léčby se doporučují pravidelné kontroly, jejichž frekvence a charakter jsou individuální pro každou konkrétní ženu. Ženy mají být informovány, jaké změny prsou mají ohlásit lékaři nebo zdravotní sestře (viz odstavec „Karcinom prsu“ níže). Vyšetření včetně vyšetření vhodnými zobrazovacími metodami, např. mamografií, mají být provedena v souladu s uznávanými screeningovými postupy přizpůsobenými klinickým potřebám jednotlivých žen.

Před zahájením léčby přípravkem Estriol Wolff mají být léčeny vaginální infekce.

Stavy, které vyžadují kontroly

Pokud je přítomen, dříve se vyskytl a/nebo se zhoršil během těhotenství nebo během předchozí hormonální léčby kterýkoli z níže uvedených stavů, má být pacientka pečlivě kontrolována. Je nutné vzít v úvahu, že tyto stavy se mohou během léčby přípravkem Estriol Wolff vyskytnout opakovaně nebo se mohou zhoršit, zejména:

- leiomyomy (děložní fibroidy) nebo endometrióza,
- rizikové faktory tromboembolických poruch (viz níže),
- rizikové faktory nádorů závislých na estrogenech, např. dědičná dispozice pro vznik karcinomu prsu 1. stupně,
- hypertenze,

- jaterní poruchy (např. adenom jater),
- diabetes mellitus s postižením cév nebo bez něj,
- cholelitiáza,
- migréna nebo (silné) bolesti hlavy,
- systémový lupus erythematosus,
- hyperplazie endometria v anamnéze (viz níže),
- epilepsie,
- astma,
- otoskleróza.

Důvody k okamžitému ukončení léčby

Léčba má být ukončena v případě, že je zjištěna kontraindikace, a v těchto situacích:

- žloutenka nebo zhoršení jaterních funkcí,
- významné zvýšení krevního tlaku,
- nový výskyt migrenózních bolestí hlavy,
- těhotenství.

Hyperplazie a karcinom endometria

U žen s intaktní dělohou je riziko hyperplazie a karcinomu endometria zvýšené, když se po delší dobu podává systémová léčba samotnými estrogeny.

U přípravků obsahujících estrogeny k vaginální aplikaci, u nichž systémová expozice estrogenům zůstává v normálním postmenopauzálním rozmezí, se přidání progestagenu nedoporučuje.

Endometriální bezpečnost při dlouhodobém podávání (delším než jeden rok) nebo při opakovaném použití lokálně podávaných estrogenů je nejistá. Proto léčba, pokud se opakuje, má být alespoň jednou ročně přezkoumána.

Neoponovaná estrogení stimulace může vést k premaligní nebo maligní transformaci v reziduálních ložiscích endometriózy. Proto se při podávání tohoto přípravku ženám po hysterektomii kvůli endometrióze doporučuje opatrnost, zejména je-li známo, že mají reziduální endometriózu.

Pokud se kdykoli během léčby vyskytne krvácení nebo špinění, má být vyšetřena příčina, což může zahrnovat biopsii endometria k vyloučení malignity endometria.

Níže uvedená rizika jsou spojována se systémovou HRT a v menší míře platí i pro přípravky obsahující estrogeny k vaginální aplikaci, při níž systémová expozice estrogenům zůstává v normálním postmenopauzálním rozmezí. Je však nutné je brát v úvahu v případě dlouhodobého nebo opakovaného používání tohoto léčivého přípravku.

Karcinom prsu

Rozsáhlou metaanalýzou epidemiologických údajů nebylo prokázáno žádné zvýšení rizika karcinomu prsu u žen bez karcinomu prsu v anamnéze, které používají vaginálně aplikovaný estrogen v nízké dávce. Není známo, zda nízké dávky vaginálně aplikovaných estrogenů podněcují opětovný výskyt karcinomu prsu.

Karcinom ovaria

Karcinom ovaria je mnohem vzácnější než karcinom prsu.

Rozsáhlá metaanalýza epidemiologických údajů ukazuje mírně zvýšené riziko u žen léčených systémovou HRT obsahující pouze estrogeny, které se projeví během 5 let používání a po vysazení se v průběhu času snižuje.

Žilní tromboembolismus

Systémová HRT je spojena s 1,3-3násobným rizikem vzniku žilního tromboembolismu (VTE), tj. hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie. Výskyt takové příhody je mnohem pravděpodobnější v prvním roce podávání HRT než později (viz bod 4.8).

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

Obecně uznávané rizikové faktory pro VTE zahrnují používání estrogenů, vyšší věk, větší chirurgické výkony, dlouhodobou imobilizaci, obezitu ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$), těhotenství / poporodní období, systémový lupus erythematosus (SLE) a zhoubná nádorová onemocnění. O možné roli varixů při VTE neexistuje shoda.

Jako u všech pacientů je po operačním výkonu nutno zvážit profylaktická opatření k prevenci VTE. Pokud bude po elektivním výkonu následovat dlouhodobá imobilizace, doporučuje se po dobu 4 až 6 týdnů před výkonem dočasné vysazení HRT. Léčba se nemá znovu zahajovat, dokud nebude žena úplně mobilní.

Ženám bez VTE v osobní anamnéze, ale s příbuzným prvního stupně, který má v anamnéze trombózu v mladém věku, lze navrhnout screening po pečlivém vysvětlení jeho omezení (ve screeningu lze zjistit pouze část trombofilních poruch). Pokud je zjištěna trombofilní porucha jiná než u trombózy rodinných příslušníků nebo pokud je porucha závažná (např. deficit antitrombinu, proteinu S nebo proteinu C, nebo kombinace deficitů), je HRT kontraindikována (viz bod 4.3).

Ženy, které jsou již dlouhodobě léčeny antikoagulačními přípravky, vyžadují pečlivé zvážení poměru přínosů a rizik při použití HRT.

Pokud po zahájení HRT dojde k vývoji VTE, má být léčivý přípravek vysazen. Pacientky mají být poučeny, že se mají okamžitě obrátit na svého lékaře, pokud si povšimnou potenciálního příznaku tromboembolie (např. bolestivého otoku dolní končetiny, náhlé bolesti na hrudi, dušnosti).

Ischemická choroba srdeční (ICHS)

Pouze estrogeny

V randomizovaných kontrolovaných studiích nebylo zjištěno zvýšené riziko ICHS u žen po hysterektomii, které používaly systémovou léčbu pouze estrogeny.

Ischemická cévní mozková příhoda

Systémová léčba pouze estrogeny je spojena s až 1,5násobným zvýšením rizika ischemické cévní mozkové příhody. Relativní riziko se nemění s věkem ani s dobou od menopauzy. Protože však je základní riziko cévní mozkové příhody významně závislé na věku, celkové riziko cévní mozkové příhody u žen používajících HRT se s věkem zvyšuje (viz bod 4.8).

Další stavy

Estrogeny mohou způsobit retenci tekutin, proto mají být pacientky s poruchou srdeční nebo ledvinné funkce pečlivě sledovány.

Ženy s preexistující hypertriacylglycerolemií mají být během substituce estrogenů nebo HRT pečlivě sledovány, protože při léčbě estrogeny u této poruchy byly hlášeny vzácné případy značného zvýšení triacylglycerolů v plazmě vedoucí k pankreatitidě.

Exogenní estrogeny mohou vyvolat nebo zhoršit příznaky dědičného i získaného angioedému.

Estrogeny zvyšují koncentraci thyroxin vázajícího globulinu (TBG), což vede ke zvýšení celkového thyroxinu stanoveného podle jódu vázaného na bílkoviny (PBI), hladin T4 (stanovených chromatograficky nebo radioimunoanalýzou) nebo hladin T3 (stanovených radioimunoanalýzou). Vychytávání T3 pomocí pryskyřice je sníženo, což odráží zvýšený TBG. Koncentrace volného T4 a volného T3 jsou nezměněny. V séru mohou být zvýšeny další vazebné proteiny, tj. kortikosteroidy vázající globulin (CBG), pohlavní hormony vázající globulin (SHBG), což vede ke zvýšení cirkulujících kortikosteroidů, resp. pohlavních hormonů. Koncentrace volných nebo biologicky aktivních hormonů jsou nezměněny. Mohou být zvýšeny další plazmatické proteiny (angiotensinogen/renin, alfa-1-antitrypsin, ceruloplasmin).

HRT nezlepšuje kognitivní funkce. Existují určité údaje týkající se zvýšeného rizika pravděpodobnosti demence u žen, které zahajují kontinuální kombinovanou HRT nebo HRT obsahující samotný estrogen ve věku vyšším než 65 let.

Pomocné látky

Cetylstearylalkohol může způsobit lokální kožní reakce (např. kontaktní dermatitidu). Pokud dojde k podráždění kůže a sliznic, má být snížena frekvence používání nebo má být léčba ukončena. Nejsou nutná žádná protipatření.

Při současném používání kondomů vyrobených z latexu se má vzít v úvahu, že tuky a emulgátory obsažené v přípravku Estriol Wolff mohou způsobit snížení pevnosti v tahu, a tedy narušit bezpečnost kondomů.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vzhledem k vaginální aplikaci a minimální systémové absorpci je nepravděpodobné, že by u přípravku Estriol Wolff došlo k jakékoli klinicky významné lékové interakci. Je však nutno vzít v úvahu interakce s jinými lokálně aplikovanými vaginálními přípravky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Estriol Wolff není indikován v těhotenství. Pokud během léčby přípravkem Estriol Wolff dojde k otěhotnění, léčba má být okamžitě ukončena.

Výsledky většiny dosavadních epidemiologických studií vztahujících se k náhodné fetální expozici estrogenům neukazují na žádné teratogenní ani fetotoxické účinky.

Kojení

Přípravek Estriol Wolff není indikován v období kojení.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Estriol Wolff nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle třídy orgánových systémů a podle frekvence. Frekvence jsou definovány podle této konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Mastodynies (během prvních týdnů léčby), pocit horka nebo svědění ve vagině (na počátku léčby)	Krvácení z dělohy (i po vysazení)	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Zvýšení tělesné hmotnosti v důsledku retence tekutin	(Migrenózní) bolesti hlavy	
Cévní poruchy	Zvýšení krevního tlaku		
Gastrointestinální poruchy	Nauzea nebo jiné gastrointestinální příznaky		

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Křeče v dolních končetinách nebo „těžké nohy“
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Alergické kožní reakce (se svěděním, zarudnutím, otokem)

Skupinové účinky spojené se systémovou HRT

Níže uvedená rizika jsou spojována se systémovou HRT a v menší míře platí i pro přípravky obsahující estrogeny k vaginální aplikaci, při níž systémová expozice estrogenům zůstává v normálním postmenopauzálním rozmezí.

Karcinom ovaria

Použití systémové HRT je spojeno s lehce zvýšeným rizikem karcinomu ovaria (viz bod 4.4).

Metaanalýzou 52 epidemiologických studií bylo zjištěno zvýšené riziko karcinomu ovaria u žen současně používajících systémovou HRT v porovnání se ženami, které HRT nikdy nepoužívaly (RR 1,43; 95% CI 1,31-1,56). U žen ve věku od 50 do 54 let, které používaly HRT 5 let, byl tento výsledek přibližně 1 případ navíc na 2 000 uživatelék. U žen ve věku od 50 do 54 let, které HRT nepoužívají, bude karcinom ovaria během pětiletého období diagnostikován u přibližně 2 žen ze 2 000.

Riziko žilního tromboembolismu

Systémová HRT je spojena s 1,3násobným zvýšením relativního rizika vývoje žilního tromboembolismu (VTE), tj. hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie. Výskyt takové příhody je pravděpodobnější v prvním roce používání HRT (viz bod 4.4). Výsledky studií WHI jsou uvedeny v následující tabulce:

Studie WHI – dodatečné riziko VTE během 5 let používání

Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1 000 žen v rameni s placebem po dobu více než 5 let	Poměr rizika a 95% CI	Dodatečné případy na 1 000 uživatelék HRT
Pouze perorální estrogen*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)

*Studie se ženami bez dělohy

Riziko ischemické cévní mozkové příhody

Používání systémové HRT je spojeno s až 1,5násobným zvýšením relativního rizika ischemické cévní mozkové příhody. Riziko hemoragické cévní mozkové příhody není během používání HRT zvýšeno.

Toto relativní riziko není závislé na věku ani na době používání, ale základní riziko je významně závislé na věku, celkové riziko cévní mozkové příhody u žen používajících HRT se s věkem zvyšuje (viz bod 4.4). Výsledky studií WHI jsou uvedeny v následující tabulce:

Kombinované studie WHI – dodatečné riziko ischemické cévní mozkové příhody* během 5 let používání

Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1 000 žen v rameni s placebem po dobu více než 5 let	Poměr rizika a 95% CI	Dodatečné případy na 1 000 uživatelék HRT po dobu více než 5 let
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

* Nebyly diferencovány ischemické a hemoragické cévní mozkové příhody.

V souvislosti se systémovou léčbou estrogeny/progestageny byly hlášeny další nežádoucí účinky:

- Onemocnění žlučníku
- Poruchy kůže a podkožní tkáně: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulární purpura

- Pravděpodobná demence ve věku nad 65 let (viz bod 4.4)

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Příznaky

Příznaky předávkování zahrnují nauzeu, zvracení, pocit tíhy na hrudi a vaginální krvácení.

Léčba

Příznaky lze eliminovat snížením dávky nebo ukončením léčby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: estriol, ATC kód: G03CA04

Léčivá látka, syntetický estriol, je chemicky i biologicky identický s endogenním lidským estriolem.

Při lokální aplikaci estriol snižuje diskomfort ve vaginální oblasti způsobený deficitem estrogenů. Ve vaginální oblasti jsou zjištěny hlavně intermediální buňky a ve zvýšené míře povrchové buňky místo vytváření atrofických buněk; zánětlivé změny ustupují a je podporován nový výskyt Döderleinova bacilu.

Informace z klinických hodnocení

- Zmírnění příznaků deficitu estrogenů
- Zmírnění vaginálních příznaků bylo dosaženo během prvních několika týdnů léčby.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Terapeutická účinnost přípravku Estriol Wolff vyžaduje dosažitelnost léčivé látky v místě aplikace. Protože dochází k systémové absorpci, uvádíme níže následující informace:

Absorpce

Po vaginální aplikaci 0,5 mg estriolu je průměrné maximální koncentrace estriolu v séru (C_{max}) 144,2 pg/ml dosaženo v průměru po 2 hodinách.

Distribuce

Estriol je přítomen v plazmě v 8 % ve volné formě, 91 % je vázáno na albuminy a 1 % na SHBG.

Biotransformace

Estriol je metabolizován v játrech hlavně na glukuronidy a sulfáty.

Eliminace

Poločas ($T_{1/2}$) nekonjugovaného estriolu v plazmě je 9-10 hodin. Po 4 hodinách je přítomno až 90 % v neúčinné konjugované formě.

Estriol je eliminován hlavně ledvinami ve formě konjugátů a v malé míře je eliminován žlučí.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Vzhledem k významným rozdílům mezi různými druhy laboratorních zvířat a ve vztahu k lidem mají výsledky laboratorních testů zahrnujících použití estrogenů na zvířatech pouze omezenou prediktivní hodnotu pro použití u lidí.

Studie na zvířatech ukázaly, že estriol a jiné estrogény mají po systémovém podání embryoletní účinek, a to i v relativně nízkých dávkách. Byly pozorovány malformace urogenitálního traktu a feminizace samčích plodů.

Žádné předklinické údaje o vaginální aplikaci estriolu nejsou k dispozici.

Předklinické údaje z konvenčních studií chronické toxicity, genotoxicity a karcinogenního potenciálu neprokázaly žádná specifická rizika pro člověka, jiná než rizika již popsána v jiných bodech tohoto souhrnu údajů o přípravku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Cetylstearylalkohol
Glyceromakrogol-20-monostearát
Glycerol-monostearát (E 471)
Isopropyl-myristát
Karbomer
Hydroxid sodný (E 524)
Čištěná voda
Fenoxyethanol

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

Doba použitelnosti po prvním otevření: 1 rok (tuba 30 g), 3 roky (tuba 50 g a tuba 100 g)

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Hliníkové tuby o obsahu krému 30 g, 50 g a 100 g plus aplikátor. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel
Sudbrackstrasse 56
33611 Bielefeld, Německo
Tel.: +49 (0)521 8808-05
Fax: +49 (0)521 8808-334
E-mail: aw-info@drwolffgroup.com

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

54/090/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. 6. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. 6. 2024