

### **Příloha III**

#### **Změny relevantních bodů informací o přípravku**

*Poznámka:*

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

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

## A. Souhrn údajů o přípravku

- **Bod 1 Název přípravku**

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

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

[...]

- **Bod 4.1 Terapeutické indikace**

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

Léčba příznaků vaginální atrofie způsobené nedostatkem estrogenů u postmenopauzálních žen.

Zkušenosti s léčbou žen starších 65 let jsou omezené.

- **Bod 4.2 Dávkování a způsob podání**

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

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

Způsob podání:

Krém k vaginálnímu podání

[smyšlený název] se podává pomocí aplikátoru.

Aplikátor je nutné po každém použití očistit teplou vodou.

Léčbu lze zahájit v kterýkoli vhodný den.

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

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

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

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

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

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

---

<sup>1</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/compilation-quality-review-documents-decisions-stylistic-matters-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/compilation-quality-review-documents-decisions-stylistic-matters-product-information_en.pdf)

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

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

Zkušenosti s léčbou žen starších 65 let jsou omezené.

### **Pediatrická populace**

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

#### **• Bod 4.3 Kontraindikace**

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

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

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

#### **• Bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

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

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

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

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

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

#### Lékařské vyšetření/další sledování

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

#### Stavy vyžadující dohled

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

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

#### Důvody pro okamžité ukončení léčby

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

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

### Hyperplazie a karcinom endometria

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

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

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

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

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

### Karcinom prsu

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

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

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

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

### Karcinom ovarií

Karcinom ovarií je mnohem vzácnější než karcinom prsu.

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

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

### Žilní tromboembolismus

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

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

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

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

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

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

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

#### Ischemická choroba srdeční (CAD-coronary artery disease)

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

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

#### Ischemická mozková příhoda

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

#### Další stavy

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

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

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

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

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

### **Lokální nežádoucí příhody**

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

Pomocnými látkami jsou benzylalkohol a cetylstearylalkohol.

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

Pomocnými látkami jsou benzylalkohol cetylstearylalkohol a propylenglykol.

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

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

*[U přípravků Montavit se zde dále uvede]*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Těhotenství

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

## Kojení

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

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

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

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

- **Bod 4.8 Nežádoucí účinky**

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

### **Zkušební po uvedení přípravku na trh**

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

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

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

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



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

### **Další rizika**

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

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

### **Riziko karcinomu prsu**

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

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

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

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

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

### Hyperplazie a karcinom endometria

#### Postmenopauzální ženy s dělohou

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

#### Karcinom ovaríí

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

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

#### Riziko žilního tromboembolismu

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

### **Studie WHI – dodatečné riziko VTE v průběhu 5 let užívání**

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

#### Riziko ischemické choroby srdeční

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

#### Riziko ischemické mozkové příhody

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

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

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

Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1 000 žen rameno s placebem po dobu 5 let	Poměr rizika a 95 % CI	Další případy na 1 000 uživatelů po dobu 5 let
50 - 59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1 - 5)
*Nebylo rozlišováno mezi ischemickou a hemoragickou mozkovou příhodou			

#### **Hlášení podezření na nežádoucí účinky**

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V\*.

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

- **Bod 4.9. Předávkování**

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

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

- **Bod 5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

[...]

*[Do tohoto bodu se vloží níže uvedený text.]*

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

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

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

- **Bod 5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

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

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

Po podání jedné dávky 2 g přípravku [smyšlený název], která je ekvivalentem 200 mikrogramů E2, byly stanoveny následující hodnoty: AUC<sub>0-36</sub> = 1285,2 pg/ml\*h a C<sub>max</sub> = 103,5 pg/ml. Geometrický průměrný poločas E2 byl 5,05 hodiny, s vysokou interindividuální variabilitou.

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

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

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

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

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

## B. Označení na obalu

### ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

{DRUH/TYP}

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

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

{léčivá látka/léčivé látky}

[...]

**Text uváděný na vnějším obalu**

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

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

Používejte maximálně po dobu 4 týdnů.

[...]

**Text uváděný na vnitřním obalu**

#### 5. JINÉ

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

Používejte maximálně po dobu 4 týdnů.

## C. Příbalová informace

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

*[Do tohoto bodu se vloží text uvedený níže]*

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

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

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

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

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

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

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

### Lékařské vyšetření a pravidelné kontroly

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

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

Docházejte na pravidelná vyšetření prsů dle doporučení Vašeho lékaře.

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

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

Nepoužívejte přípravek [smyšlený název], jestliže

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

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

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

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

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

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

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

pokud si všimnete při používání hormonální substituční terapie následujících stavů:

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

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

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



## **Hormonální substituční léčba a rakovina**

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

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

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

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

### Rakovina prsu

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

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

### Srovnání

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

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

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

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

### Rakovina vaječnicků

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

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

## **Vliv HST na srdce a krevní oběh**

### **Krevní sraženiny v žilách (trombóza)**

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

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

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

- nemůžete delší dobu chodit z důvodu většího chirurgického výkonu, zranění nebo onemocnění (viz také bod 3, Pokud musíte jít na operaci),
- máte silnou nadváhu (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>),
- máte jakýkoliv problém se srážlivostí krve, který vyžaduje dlouhodobou léčbu přípravkem používaným k prevenci krevních sraženin,
- pokud kdokoli z Vašich příbuzných měl někdy krevní sraženinu v dolní končetině, plicích nebo v jiném orgánu,
- máte systémový lupus erythematoses,
- máte rakovinu.

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

#### *Srovnání*

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

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

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

### **Srdeční onemocnění (srdeční infarkt)**

Neexistují důkazy, že by HST chránila před srdečním infarktem.

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

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

### **Cévní mozková příhoda (mrtvice)**

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

#### *Srovnání*

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

### **Jiné zdravotní potíže**

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

### **Místní nežádoucí účinky**

Aplikátor pro podání přípravku může způsobit malé místní poranění.

### **Děti a dospívající**

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

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

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

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

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

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

### **Laboratorní testy**

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

#### ○ **Těhotenství a kojení**

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

#### ○ **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

[smyšlený název] obsahuje benzylalkohol a cetylstearylalkohol

[U přípravků Montavit se místo toho vloží následující věta]

[smyšlený název] obsahuje benzylalkohol, cetylalkohol a propylenglykol

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

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

[U přípravků Montavit se navíc vloží následující věta]

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

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

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

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

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

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

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

*Kolik přípravku se má použít*

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

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

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

*[...]*

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

*Jak dlouho máte [smyšlený název] používat?*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- **Pokud musíte jít na operaci**

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

- **Bod 4: Možné nežádoucí účinky**

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

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

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

Další informace o těchto nežádoucích účincích viz bod 2.

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

K vyjádření frekvence nežádoucích účinků se používají následující kategorie:

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

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

Velmi vzácné: alergické reakce

[Změní se tato následující věta]

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u jiných HST:

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

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

### Časté

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

### Méně časté

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

### **Hlášení nežádoucích účinků**

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

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

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