

### **Príloha III**

#### **Dodatky k príslušným častiam informácií o lieku**

*Poznámka:*

Tieto dodatky k príslušným častiam súhrnu charakteristických vlastností lieku a písomnej informácii pre používateľa sú výsledkom arbitrážneho konania („referral“).

Informácie o lieku môžu príslušné orgány členských štátov následne podľa potreby aktualizovať v spolupráci s referenčným členským štátom v súlade s postupmi ustanovenými v kapitole 4 hlavy III smernice 2001/83/ES.

## A. Súhrn charakteristických vlastností lieku

- **Časť 1 Názov lieku**

[V tejto časti má byť sila vyjadrená v mikrogramoch/g]

{(Vymyslený) názov sila (v mikrogramoch/g)<sup>1</sup> lieková forma}

[...]

- **Časť 4.1 Terapeutické indikácie**

[Všetky vety z tejto časti sa majú odstrániť a majú sa doplniť nasledujúce informácie]

Liečba príznakov vaginálnej atrofie v dôsledku deficitu estrogénu u žien po menopauze.

Skúsenosti s liečením žien starších ako 65 rokov sú obmedzené.

- **Časť 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

[Nasledujúci text sa má vložiť a nahradiť existujúci text tejto časti]

Na začatie liečby a pokračovanie v liečbe postmenopauzálnych symptómov sa má použiť najnižšia účinná dávka a liečba má trvať čo najkratšie (pozri tiež časť 4.4).

### Spôsob podávania

krém na vaginálne použitie

[vymyslený názov] sa má používať s aplikátorom.

Aplikátor je potrebné po každom použití umyť teplou vodou.

Liečba sa môže začať v ktorýkoľvek vhodný deň.

[Vymyslený názov] sa nemá používať bezprostredne pred sexuálnym stykom, ani ako lubrikant, aby sa predišlo možným nežiaducim účinkom u partnera.

Používanie [vymyslený názov] spolu s latexovými výrobkami (napr. kondómy, pesar) môže znížiť funkčnosť týchto výrobkov, čím sa stanú menej spoľahlivými, pretože [vymyslený názov] obsahuje pomocné látky (iné zložky, najmä stearáty).

**Začiatková dávka:** Jedna dávka naplneného aplikátora (= 2 g krému) sa vloží pred uložením do postele. Krém je potrebné aplikovať každý druhý deň, t. j. v 48-hodinových intervaloch počas jedného týždňa.

**Udržiavacia dávka počas až 2 - 4 týždňov:** Jedna dávka naplneného aplikátora (= 2 g krému) sa vloží pred uložením do postele dvakrát do týždňa.

[vymyslený názov] sa má používať len počas jedného obdobia liečby, ktoré netrvá dlhšie ako 4 týždne.

Endometriálna bezpečnosť pri predĺženej liečbe a opakovaných liečebných cykloch nie je známa. Vzhľadom na to, že počas liečby [vymyslený názov] dochádza k systémovej expozícii, predĺžená liečba viac ako 4 týždňov sa neodporúča. Ak sa [vymyslený názov] používa 4 alebo menej týždňov, nie je

---

<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)

potrebný ďalší progestogén. Ak symptómy pretrvávajú dlhšie ako 4 týždne, je potrebné zvážiť alternatívnu terapiu.

Ak by sa vyskytlo neočakávané krvácanie, liečba [vymyslený názov] sa musí prerušiť, kým sa neobjasní príčina krvácania (pozri časť 4.4 o endometriálnej bezpečnosti).

Ak je dávka vynechaná, je potrebné aplikovať ju hneď, ako si pacientka spomenie. Aplikácii dvojitej dávky je potrebné sa vyhnúť.

Skúsenosti s liečením žien starších ako 65 rokov sú obmedzené.

### **Pediatrická populácia**

[vymyslený názov] sa nemá používať u detí a dospelých.

#### **• Časť 4.3 Kontraindikácie**

*[Nasledujúci text sa má vložiť a nahradiť existujúci text tejto časti]*

[vymyslený názov] sa nemá používať v nasledujúcich prípadoch:

- súčasný, prekonaný alebo suspektný karcinóm prsníka,
- súčasné alebo suspektné malígne tumory závislé od estrogénov (napr. endometriálny karcinóm),
- nediagnostikované genitálne krvácanie,
- neliečená endometriálna hyperplázia,
- žilový tromboembolizmus v súčasnosti alebo v anamnéze (trombóza hlbokých žíl, pľúcna embólia),
- známe trombofilické poruchy (napr. nedostatok proteínu C, proteínu S alebo antitrombínu, pozri časť 4.4),
- aktívne alebo nedávne tromboembolické ochorenie tepien (napr. angína, infarkt myokardu),
- akútne ochorenie pečene alebo anamnéza ochorenia pečene, ak sa testy na funkciu pečene nevrátili k normálnym hodnotám,
- precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- porfýria.

#### **• Časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

*[Nasledujúci text sa má vložiť a nahradiť existujúci text tejto časti]*

Na liečbu postmenopauzálnych symptómov sa má hormonálna substitučná liečba (HSL) (Hormone Replacement Therapy, HRT) začať len v prípade symptómov, ktoré nežiaduco ovplyvňujú kvalitu života. V každom prípade je aspoň raz za rok potrebné pozorne posúdiť riziká a prínosy a HSL má pokračovať len v prípade, že prínos prevyšuje riziko.

[vymyslený názov] sa nemá používať u pacientok liečených systémovou-hormonálnou substitučnou liečbou.

Počas liečby [vymyslený názov] sú pozorované zvýšené plazmatické hladiny estradiolu nad fyziologický rozsah u žien po menopauze.

Z bezpečnostných dôvodov je preto maximálne trvanie liečby obmedzené na 4 týždne. Z dôvodu možných systémových účinkov sa vyžaduje ostražitosť.

#### Lekárske vyšetrenie/sledovanie

Pred začatím alebo opätovným začatím hormonálnej liečby je potrebné získať kompletnú osobnú a rodinnú anamnézu. Na základe toho a kontraindikácií a upozornení na používanie je potrebné uskutočniť lekárske vyšetrenie (vrátane vyšetrenia panvy a prsníkov). Počas liečby sa odporúčajú pravidelné kontroly, ktorých frekvencia a charakter sú prispôbené jednotlivým ženám. Ženy majú byť poučené, aké zmeny prsníkov majú oznámiť svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre. Vyšetrenia vrátane vhodných zobrazovacích nástrojov, napr. mamografie, sa majú vykonávať v súlade so súčasne akceptovanými skriningovými postupmi, prispôbenými klinickým potrebám jednotlivca.

#### Stavy, ktoré si vyžadujú dohľad

Ak sa vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich stavov, alebo ak sa vyskytli v minulosti, a/alebo sa zhoršili počas tehotenstva alebo predchádzajúcej hormonálnej liečby, pacientka má byť starostlivo sledovaná. Je potrebné vziať do úvahy, že tieto stavy sa môžu počas liečby estrogénmi opakovať alebo zhoršiť, najmä:

- leiomyómy (uterinné fibroidy) alebo endometrióza,
- rizikové faktory pre tromboembolické poruchy (pozri ďalej),
- rizikové faktory pre nádory závislé od estrogénu, napr. dedičnosť 1. stupňa pri rakovine prsníka,
- hypertenzia,
- poruchy pečene (napr. adenóm pečene),
- *diabetes mellitus* s postihnutím alebo bez postihnutia ciev,
- cholelitiáza,
- migréna alebo (závažná) bolesť hlavy,
- systémový *lupus erythematosus*,
- anamnéza endometriálnej hyperplázie (pozri ďalej),
- epilepsia,
- astma,
- otoskleróza.

#### Dôvody pre okamžité ukončenie terapie

Terapiu je potrebné ukončiť v prípade výskytu kontraindikácie a v nasledujúcich situáciách:

- žltička alebo zhoršenie funkcie pečene,
- výrazné zvýšenie krvného tlaku,
- nový nástup migrenóznej bolesti hlavy,
- gravidita.

#### Endometriálna hyperplázia a karcinóm

U žien s intaktnou maternicou je riziko endometriálnej hyperplázie a karcinómu zvýšené, keď sa estrogény podávajú samostatne dlhšie obdobia. Hlásené zvýšenie rizika rakoviny endometria medzi užívateľkami systémovej terapie obsahujúcej iba estrogén, sa líši 2 až 12-násobne v porovnaní s pacientkami, ktoré estrogén neužívajú, v závislosti od trvania liečby aj od dávky estrogénu. Po ukončení liečby toto riziko ostáva zvýšené najmenej 10 rokov.

Odhady rizika boli vypracované na základe systémovej expozície (HSL). Endometriálna bezpečnosť pri predĺženej liečbe [vymyslený názov] a opakovaných liečebných cykloch nebola skúmaná v klinických štúdiách, a preto nie je známa. Vzhľadom na to, že počas liečby dochádza k systémovej expozícii [vymyslený názov], liečba trvajúca dlhšie ako jeden cyklus liečby, čiže viac ako 4 týždne, sa neodporúča (pozri časť 4.2).

Ak sa krvácanie alebo špinenie objavia kedykoľvek počas liečby alebo pretrvávajú aj po liečbe, je potrebné zistiť dôvod, čo môže zahŕňať biopsiu endometria s cieľom vylúčiť malignitu endometria.

Ženu je potrebné poučiť, aby v prípade krvácania alebo špinenia počas liečby [vymyslený názov] kontaktovala svojho lekára.

Stimulácia estrogénmi bez progestagénu môže viesť k premalígnej alebo malígnej transformácii v reziduálnych ložiskách endometriózy. Preto sa odporúča opatrnosť pri používaní tohto lieku u žien, ktoré podstúpili hysterektómiu z dôvodu endometriózy, najmä ak je známe, že majú reziduálnu endometriózu.

#### Karcinóm prsníka

Celkové dôkazy naznačujú zvýšené riziko rakoviny prsníka u žien, ktoré užívajú kombinovanú HSL s obsahom estrogénu a progestagénu a pravdepodobne aj HSL len so samotným estrogénom, ktoré závisí od dĺžky užívania HSL.

V skúšaní WHI nebolo zistené zvýšenie rizika rakoviny prsníka u žien s hysterektómiou užívajúcich HSL iba na báze estrogénu. Observačné štúdie väčšinou uvádzali malé zvýšenie rizika diagnostikovania karcinómu prsníka, ktoré je podstatne nižšie ako u užívateľiek kombinácií estrogénu a progestagénu.

Zvýšené riziko sa prejaví po niekoľkých rokoch používania, ale po ukončení liečby sa do niekoľkých rokov (najneskôr do piatich rokov) vráti na východiskovú úroveň.

HSL, najmä kombinovaná liečba estrogénom a progestagénom, zvyšuje hustotu mamografických snímok, čo môže nepriaznivo ovplyvniť rádiologickú detekciu karcinómu prsníka.

#### Ovariálny karcinóm

Ovariálny karcinóm je oveľa zriedkavejší ako karcinóm prsníka.

Epidemiologické dôkazy z veľkej metaanalýzy naznačujú mierne zvýšené riziko u žien, ktoré užívajú HSL len s estrogénom alebo s kombináciou estrogénu a progestagénu, čo sa prejaví do 5 rokov od začatia užívania a časom sa po ukončení liečby znižuje.

Niektoré ďalšie štúdie, vrátane skúšania WHI, naznačujú, že užívanie kombinovaných liekov HSL môže byť spojené s podobným alebo mierne nižším rizikom (pozri časť 4.8).

#### Žilový tromboembolizmus

HSL je spojená s 1,3- až 3-násobným rizikom vzniku žilového tromboembolizmu (*venous thromboembolism*, VTE), t. j. trombózy hlbokých žíl alebo pľúcnej embólie. Výskyt takejto udalosti je pravdepodobnejší v prvom roku HSL ako neskôr.

Pacientky so známymi trombofilickými stavmi majú zvýšené riziko VTE a HSL môže toto riziko zvýšiť. HSL je u týchto pacientok preto kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

K všeobecne známym rizikovým faktorom pre VTE patrí užívanie estrogénov, vyšší vek, rozsiahla operácia, predĺžená imobilizácia, obezita (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), gravidita/obdobie po pôrode, systémový *lupus erythematosus* (SLE) a rakovina. Pokiaľ ide o možnú úlohu krčových žíl v prípade VTE, neexistuje konsenzus.

Rovnako, ako u všetkých pacientok po operácii, je potrebné zvážiť profylaktické opatrenia, aby sa po operácii zabránilo VTE. Ak bude po elektívnom chirurgickom zákroku nasledovať dlhodobá imobilizácia, odporúča sa ukončiť liečbu [vymyslený názov]. Ženám, ktoré nemajú VTE v osobnej anamnéze, ale majú priameho príbuzného, ktorý má v anamnéze trombózu v mladom veku, sa môže ponúknuť skrining, ktorému predchádza dôkladné poradenstvo ohľadom obmedzení (na základe skriningu je identifikovaná iba časť trombofilických porúch).

Ak je identifikovaná trombofilická porucha, ktorá nesúvisí s trombózou u rodinných členov alebo ak je táto porucha závažná (napr. nedostatok antitrombínu, proteínu S alebo proteínu C alebo kombinácia porúch), HSL je kontraindikovaná.

U žien, ktoré už dostávajú chronickú antikoagulačnú liečbu, je potrebné starostlivo zvážiť prínos a riziko užívania HSL.

Ak sa VTE vyvinie po začatí liečby, liek je potrebné vysadiť. Pacientky je potrebné poučiť, aby ihneď kontaktovali svojho lekára, keď si všimnú potenciálny tromboembolický symptóm (napr. bolestivý opuch nohy, náhlu bolesť v hrudníku, dyspnoe).

#### Ochorenie koronárnych tepien (Coronary artery disease, CAD)

Randomizované kontrolované skúšania neposkytli žiadny dôkaz o ochrane pred infarktom myokardu u žien s existujúcim alebo bez existujúceho CAD, ktoré užívali HSL na báze estrogénu a progestagénu v kombinácii alebo iba estrogénu.

Na základe údajov randomizovanej kontrolovanej štúdie nebolo zistené žiadne zvýšenie rizika CAD u žien po hysterektómii, ktoré užívajú terapiu iba na báze estrogénu.

#### Ischemická cievna mozgová príhoda

Liečba estrogénom a progestagénom v kombinácii a liečba estrogénom v monoterapii je spojená s až 1,5-násobným zvýšením rizika ischemickej cievnej mozgovej príhody. Relatívne riziko sa nemení s vekom alebo časom od menopauzy. Avšak, keďže základné riziko cievnej mozgovej príhody je silne závislé od veku, celkové riziko cievnej mozgovej príhody u žien, ktoré užívajú HSL, sa s vekom zvyšuje.

#### Ďalšie stavy

Estrogény môžu zapríčiniť retenciu tekutín a pacientky s dysfunkciou srdca alebo obličiek majú byť preto pozorne sledované.

Ženy s už existujúcou hypertriglyceridémiou je potrebné počas estrogénovej náhradnej liečby alebo hormonálnej substitučnej liečby pozorne sledovať, keďže pri použití estrogénovej terapie boli pri tomto stave hlásené zriedkavé prípady veľkého zvýšenia plazmatickej hladiny triglyceridov, ktoré viedli až k pankreatitíde.

Estrogény zvyšujú hladinu globulínu viažuceho tyroxín (thyroid binding globulin, TBG), čo vedie k zvýšeniu celkovej hladiny hormónov štítnej žľazy v krvnom obeh (zistenej meraním jódu naviazaného na proteín (protein-bound iodine, PBI)), hladín T4 (zistených kolónovým testom alebo rádioimunologickým testom) alebo hladín T3 (zistených rádioimunologickým testom). Absorpcia T3 je znížená, čo odráža zvýšenie TBG. Koncentrácie voľného T4 a voľného T3 sú nezmenené. V sére môže byť zvýšená hladina ďalších väzobných proteínov, t. j. globulínu viažuceho kortikoidy (corticoid binding globulin, CBG) a globulínu viažuceho pohlavné hormóny (sex-hormone-binding globulin, SHBG), čo

vedie k zvýšenej hladine kortikosteroidov a pohlavných steroidov v krvnom obeh, v tomto poradí. Koncentrácie voľného alebo biologicky aktívneho hormónu sú nezmenené. Zvýšené môžu byť hladiny ďalších plazmatických proteínov (angiotenzinogénový/renínový substrát, alfa-1-antitrypsín, ceruloplazmín).

HSL nezlepšuje kognitívnu funkciu. Skúšanie WHI poskytlo určité dôkazy o zvýšenom riziku pravdepodobnej demencie u žien, ktoré začali užívať kontinuálnu kombinovanú HSL alebo HSL obsahujúcu iba estrogén vo veku viac ako 65 rokov.

### **Lokálne nežiaduce udalosti**

Intravaginálne použitie aplikátora môže spôsobiť menšie lokálne poranenie, najmä u žien so závažnou vaginálnou atrofiou.

Pomocné látky benzylalkohol a cetylstearylalkohol

*[V prípade výrobkov Montavit sa má namiesto vyššie uvedenej vety použiť iba nasledujúca veta]*

Pomocné látky benzylalkohol, cetylstearylalkohol a propylénglykol

Tento liek obsahuje [množstvo v mg] benzylalkoholu na aplikačnú dávku. Benzylalkohol môže spôsobiť mierne miestne podráždenie.

Tento liek obsahuje cetylstearylalkohol, ktorý môže vyvolať miestne kožné reakcie (napr. kontaktnú dermatitídu).

*[V prípade produktov Montavit sa tu navyše má uviesť]*

Tento liek obsahuje [množstvo v mg] propylénglykolu na aplikačnú dávku

- **Časť 4.5 Liekové a iné interakcie**

*[Nasledujúci text sa má vložiť a nahradiť existujúci text tejto časti]*

Interakcie [vymyslený názov] s inými liekmi neboli skúmané.

Metabolizmus estrogénov však môže byť zvýšený pri súbežnom užívaní látok, o ktorých je známe, že indukujú enzýmy metabolizujúce lieky, najmä enzýmy cytochrómu P450, ako sú antikonvulzíva (napr. fenobarbital, fenytoín, karbamazepín) a protiinfekčné lieky (napr. rifampicín, rifabutín, nevirapín, efavirenz).

Ritonavir a nelfinavir, hoci sú známe ako silné inhibitory, naopak vykazujú indukčné vlastnosti, keď sa užívajú súbežne so steroidnými hormónmi. Metabolizmus estrogénov môže byť indukovaný rastlinnými prípravkami obsahujúcimi ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).

Z klinického hľadiska môže zvýšený metabolizmus estrogénov viesť k zníženému účinku a zmenám profilu krvácania z maternice.

Pri vaginálnom podaní nedochádza k efektu prvého prechodu pečeňou (first-pass effect), a preto môžu byť vaginálne aplikované estrogény menej ovplyvnené induktormi enzýmov ako perorálne podané hormóny.

- **Časť 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

[Nasledujúci text sa má vložiť do tejto časti a existujúci text je potrebné vymazať]

#### **Gravidita**

[vymyslený názov] nie je indikovaný počas gravidity. Ak dôjde k otehotneniu počas liečby [vymyslený názov], liečbu treba okamžite prerušiť. Výsledky väčšiny doterajších epidemiologických štúdií, ktoré sa týkajú neúmyselnej expozície plodu estrogénom, nenaznačujú teratogénny ani fetotoxický účinok.

#### **Laktácia**

[vymyslený názov] sa nemá používať v období dojčenia.

- **Časť 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

[Nasledujúci text sa má vložiť do tejto časti a existujúci text je potrebné vymazať]

[vymyslený názov] pravdepodobne nemá žiadny vplyv na bdelosť alebo koordináciu.

- **Časť 4.8 Nežiaduce účinky**

[Nasledujúci text sa má vložiť do tejto časti a existujúci text je potrebné vymazať]

#### **Skúsenosti po uvedení lieku na trh**

V súvislosti s [vymyslený názov] boli hlásené nasledujúce nežiaduce účinky:

Trieda orgánových systémov (MedDRA)	Menej časté ( $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ )	Veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ )
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Prechodné mierne lokálne podráždenie (napr. svrbenie, pálenie). Mierny výtok	Kožná reakcia z precitlivenosti (alergický kontaktný ekzém)

S perorálnou a/alebo transdermálnou estrogénovou liečbou boli spojené nasledujúce nežiaduce účinky (účinky triedy):

Trieda orgánových systémov	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$ ( $\geq 1\ %$ a $< 10\ %$ )	Menej časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ ( $\geq 0,1\ %$ a $< 1\ %$ )
Infekcie a nákazy		Vaginitída vrátane vaginálnej kandidózy
Poruchy imunitného systému		Precitlivenosť
Psychické poruchy	Depresia	Zmena libida, poruchy nálady
Poruchy nervového systému		Závrat, bolesť hlavy, migréna, úzkosť
Poruchy oka		Neznášanlivosť



		kontaktných šošoviek
Poruchy ciev		Žilová trombóza, pľúcna embólia
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Nevoľnosť, nadúvanie, abdominálna bolesť
Poruchy pečene a žlčových ciest		Ochorenie žlčníka
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia	Chloazma/melazma, hirsutizmus, pruritus, vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Artralgie, kŕče v nohách	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Abnormálne krvácanie z maternice (medzimenštruačné krvácanie/špinenie), bolesť prsníkov, citlivosť prsníkov, zväčšenie prsníkov, výtok z prsníkov, leukorea	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Edém
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zmeny hmotnosti (zvýšenie alebo zníženie), zvýšenie triglyceridov	

### **Ďalšie riziká**

V súvislosti s estrogénovou/progestogénovou liečbou boli hlásené ďalšie nežiaduce reakcie.

- Poruchy kože a podkožného tkaniva: multiformný erytém, nodózný erytém, cievna purpura
- Pravdepodobná demencia vo veku viac ako 65 rokov (pozri časť 4.4)
- Ochorenie žlčníka

### **Riziko rakoviny prsníka**

- U žien, ktoré užívajú kombinovanú liečbu s obsahom estrogénu a progestogénu dlhšie ako 5 rokov, je hlásené až dvojnásobne zvýšené riziko diagnózy rakoviny prsníka.
- Akékoľvek zvýšené riziko u používateľiek liečby obsahujúcej iba estrogén je podstatne nižšie ako v prípade používateľiek estrogénu a progestogénu v kombinácii.
- Úroveň rizika závisí od dĺžky používania (pozri časť 4.4).

- Uvádžajú sa výsledky najväčšieho randomizovaného placebom kontrolovaného skúšania (štúdia WHI) a najväčšej epidemiologickej štúdie (MWS).

### Štúdia zahŕňajúca milión žien (Million Women Study, MWS) – odhadované ďalšie riziko vzniku karcinómu prsníka po 5 rokoch používania

Vekový rozsah (roky)	Ďalšie prípady na 1 000 užívateľiek HSL počas 5 rokov*	Pomer rizika <sup>#</sup>	Ďalšie prípady na 1 000 užívateľiek HSL 5 rokov (95 % IS)
<b>HSL obsahujúca iba estrogén</b>			
50 – 65	9 – 12	1,2	1 – 2 (0 – 3)
<b>Estrogén a progesterón v kombinácii</b>			
50 – 65	9 – 12	1,7	6 (5 – 7)
* Prevzaté z východiskových frekvencií výskytu v rozvinutých krajinách. # Celkový pomer rizika. Pomer rizika nie je konštantný, ale bude sa zvyšovať s narastajúcou dĺžkou používania. Poznámka: Keďže základný výskyt karcinómu prsníka sa líši v závislosti od krajiny EÚ, úmerne k tomu sa bude meniť tiež počet ďalších prípadov karcinómu prsníka.			

### Štúdia zahŕňajúca milión žien (Million Women Study, MWS) v USA – ďalšie riziko vzniku karcinómu prsníka po 5 rokoch používania

Vekový rozsah (roky)	Incidenca na 1 000 žien s placebom počas obdobia 5 rokov	Pomer rizika a 95 % IS	Ďalšie prípady na 1 000 užívateľiek HSL 5 rokov (95 % IS)
<b>CEE iba estrogén</b>			
50 – 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
<b>CEE + MPA estrogén a progesterón<sup>#</sup></b>			
50 – 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)
* Štúdia WHI u žien bez maternice, ktorá nepreukázala zvýšenie rizika rakoviny prsníka. # Keď sa analýza obmedzila na ženy, ktoré pred uskutočnením štúdie nepoužívali HSL, počas prvých 5 rokov liečby sa nepozorovalo zvýšené riziko: po 5 rokoch bolo toto riziko vyššie ako v prípade žien, ktoré neužívali HSL.			

#### Endometriálna hyperplázia a karcinóm

##### Ženy po menopauze s maternicou

Riziko rakoviny endometria je približne 5 žien z každých 1 000 žien s maternicou, ktoré neužívajú HSL. V závislosti od dĺžky užívania len estrogénu a dávky estrogénu sa zvýšenie rizika rakoviny endometria v epidemiologických štúdiách pohybovalo od 5 do 55 ďalších prípadov diagnostikovaných u každých 1 000 žien vo veku od 50 do 65 rokov.

##### Ovariálny karcinóm

Užívanie HSL obsahujúcej iba estrogén alebo HSL s estrogénom a progesterónom v kombinácii bolo spojené s mierne zvýšeným rizikom diagnostikovaného ovariálneho karcinómu (pozri časť 4.4).

Metaanalýza z 52 epidemiologických štúdií zaznamenala zvýšené riziko rakoviny vaječníkov u žien, ktoré aktuálne užívali HSL, v porovnaní so ženami, ktoré HSL nikdy neužívali (RR 1,43, 95 % CI 1,31 – 1,56). U žien vo veku 50 až 54 rokov, ktoré užívajú HSL 5 rokov, je to asi 1 prípad navyše na 2 000 užívateľiek. Asi u 2 žien z 2 000 vo veku 50 až 54 rokov, ktoré neužívajú HSL, sa v priebehu 5 rokov diagnostikuje rakovina vaječníkov.

##### Riziko žilového tromboembolizmu

HSL je spojená s 1,3- až 3-násobne zvýšeným relatívnym rizikom vzniku žilového tromboembolizmu (VTE), t. j. trombózy hlbokých žíl alebo pľúcnej embólie. Výskyt takejto udalosti je pravdepodobnejší v prvom roku užívania HSL (pozri časť 4.4). Výsledky štúdií WHI:

### Štúdie WHI – ďalšie riziko VTE v priebehu 5 rokov používania

Vekový rozsah (roky)	Incidenca na 1 000 žien s placebom počas 5 rokov	Pomer rizika a 95 % IS	Ďalšie prípady na 1 000 používateľiek
<b>Iba perorálny estrogén*</b>			
50 – 79	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
<b>Perorálna kombinácia estrogénu a progestogénu</b>			
50 – 79	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)
* Štúdia u žien bez maternice			

#### Riziko ochorenia koronárnych tepien

Riziko ochorenia koronárnych tepien je mierne zvýšené u užívateľiek HSL obsahujúce estrogén a progestogén v kombinácii, ktoré majú viac ako 60 rokov (pozri časť 4.4).

#### Riziko ischemickej cievnej mozgovej príhody

Liečba estrogénom v monoterapii a liečba estrogénom a progestagénom v kombinácii je spojená s až 1,5-násobným zvýšením relatívneho rizika ischemickej cievnej mozgovej príhody. Riziko hemoragickej cievnej mozgovej príhody nie je zvýšené počas používania HSL.

Toto relatívne riziko nie je závislé od veku ani doby používania, ale keďže východiskové riziko vo veľkej miere závisí od veku, celkové riziko cievnej mozgovej príhody u žien, ktoré užívajú HSL, sa bude s vekom zvyšovať; pozri časť 4.4.

### Štúdie WHI zahŕňajúce kombináciu - ďalšie riziko ischemickej cievnej mozgovej príhody\* v priebehu 5 rokov používania

Vekový rozsah (roky)	Incidenca na 1 000 žien s placebom počas 5 rokov	Pomer rizika a 95 % IS	Ďalšie prípady na 1 000 používateľiek počas 5 rokov
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)
* Nerozlišovalo sa medzi ischemickou a hemoragickou cievnu mozgovou príhodou			

#### **Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie**

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V\***.

[\*Pokiaľ ide o tlačeneé verzie materiálov, informácie nájdete v usmernení v anotovanej verzii QRD templátu.]

- **Časť 4.9 Predávkovanie**

[Nasledujúci text sa má vložiť do tejto časti. Všetky existujúce časti je potrebné vymazať.]

Nežiaduce účinky – ako sú gastrointestinálne ťažkosti, nevoľnosť atď. – sa môžu vyskytnúť po náhodnom alebo úmyselnom podaní veľkého množstva [vymyslený názov]. Liečba je symptomatická.

- **Časť 5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

[...]

*[Nasledujúci text sa má vložiť do tejto časti.]*

Liečivo, syntetický 17 $\beta$ -estradiol, je chemicky a biologicky identický s endogénnym humánnym estradiolom.

Vaginálne aplikovaný estrogén zmierňuje príznaky vaginálnej atrofie v dôsledku deficitu estrogénu u žien po menopauze.

Zmiernenie vaginálnych symptómov sa dosiahlo počas prvých 4 týždňov liečby.

- **Časť 5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

*[Nasledujúci text sa má vložiť do tejto časti. Všetky existujúce časti je potrebné vymazať.]*

Pri vaginálnej aplikácii sa estradiol absorbuje z vaginálneho epitelu a vstupuje do krvného obehu v koncentrácii, ktorá je vyššia ako rozsah po menopauze.

Po podaní 2 g [vymyslený názov] v jednej dávke, čo zodpovedá 200  $\mu$ g E2, boli zistené nasledujúce hodnoty:  $AUC_{0-36} = 1285,2$  pg/ml\*h a  $C_{max} = 103,5$  pg/ml. Geometrický priemerný polčas E2 bol 5,05 hodiny s vysokou interindividuálnou variabilitou.

V štvortýždňovej štúdii s opakovanými dávkami bola priemerná východisková koncentrácia estradiolu v sére 6,4 pg/ml a priemerná minimálna koncentrácia (odhadovaná približne 36 hodín po poslednom podaní študovaného lieku) 15,1  $\mu$ g/ml. V tejto štúdii neboli merané hladiny  $C_{max}$ .

Estradiol sa rýchlo metabolizuje v pečeni a črevnom trakte na estrón a následne na estriol. Konverzia estradiolu na estriol je nezvratná. Viac ako 95 % estriolu sa vylúči močom, najmä vo forme glukuronidov.

- **Časť 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

*[Nasledujúci text sa má vložiť do tejto časti. Všetky existujúce časti je potrebné vymazať.]*

17 $\beta$ -estradiol je dobre známa látka. Predklinické štúdie neposkytli žiadne ďalšie údaje týkajúce sa klinickej bezpečnosti nad rámec tých, ktoré sú už zahrnuté v iných častiach súhrnu charakteristických vlastností lieku.

## B. Označenie obalu

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE**  
**{DRUH/TYP}**

### 1. NÁZOV LIEKU

{(Vymyslený) názov sila (v mikrogramoch/g) lieková forma}

{Liečivo(liečivá)}

[...]

**Text na vonkajšom balení**

### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

*[Nasledujúci text sa má vložiť do rámčeka v tejto časti]*

Používajte maximálne 4 týždne

[...]

**Text na vnútornom obale**

### 5. INÉ

*[Nasledujúci text sa má vložiť do rámčeka v tejto časti]*

Používajte maximálne 4 týždne

## C. Písomná informácia pre používateľku

- **Časť 1: Čo je [vymyslený názov] a na čo sa používa**

*[Nasledujúci text sa má vložiť do tejto časti]*

[vymyslený názov] patrí do skupiny liekov, ktoré sa nazývajú vaginálna hormonálna substitučná (náhradná) liečba (HSL).

Používa sa na zmiernenie príznakov menopauzy (prechodu) v pošve, ako je napríklad suchosť alebo podráždenie. V lekárskej terminológii sa tento stav nazýva vaginálna atrofia. Je to spôsobené poklesom hladiny estrogénu v tele. Prirodzene sa to vyskytuje po menopauze.

[vymyslený názov] účinkuje tak, že nahrádza estrogén, ktorý sa bežne tvorí vo vaječníkoch žien. Vkladá sa do vagíny, takže hormón sa uvoľňuje tam, kde je to potrebné. To môže zmierniť nepríjemné pocity v pošve.

- **Časť 2: Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete [vymyslený názov]**

*[Aktuálny existujúci text sa má z tejto časti vymazať a nahradiť nasledujúcim textom]*

Počas liečby [vymyslený názov] sa zvyšujú hladiny estradiolu v plazme nad fyziologický (zvyčajný) rozsah u žien po menopauze. Preto, z bezpečnostných dôvodov, nemáte používať [vymyslený názov] dlhšie ako 4 týždne.

Nepoužívajte liek [vymyslený názov], ak užívate ďalšie lieky na HSL, napríklad estrogénové tablety, náplaste alebo gél na liečbu návalov tepla alebo na prevenciu osteoporózy.

### Lekárska anamnéza a pravidelné kontroly

Použitie HSL predstavuje riziká, ktoré treba brať do úvahy pri rozhodovaní o tom, či začať užívať [vymyslený názov], alebo či ho ďalej užívať.

Predtým, ako začnete užívať HSL, váš lekár sa vás opýta na vašu vlastnú anamnézu a na rodinnú anamnézu. Lekár sa môže rozhodnúť vykonať lekárske vyšetrenie. Môže to zahŕňať vyšetrenie prsníkov a/alebo vnútorné vyšetrenie, ak je to potrebné.

Pravidelne podstupujte vyšetrenie prsníkov, podľa odporúčaní lekára.

- **Nepoužívajte [vymyslený názov], ak**

sa na vás vzťahuje čokoľvek z nasledujúcich. Ak si nie ste istá niektorým z nasledujúcich bodov, povedzte to svojmu lekárovi skôr, ako začnete používať [vymyslený názov].

Nepoužívajte [vymyslený názov], ak

- ste alergická (precitlivená) na estradiol alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- máte alebo ste niekedy mali rakovinu prsníka, alebo máte podozrenie na rakovinu prsníka,
- máte alebo ste niekedy mali rakovinu citlivú na estrogény, ako je rakovina výstelky maternice (endometria), alebo máte na ňu podozrenie,
- máte nevysvetlené vaginálne krvácanie,
- máte nadmerne zhrubnutú výstelku maternice (endometriálnu hyperpláziu), ktorá nie je liečená,

- máte alebo ste mali krvnú zrazeninu v žile (trombóza), napríklad v nohách (trombóza hlbokých žíl) alebo v pľúcach (pľúcna embólia),
- máte poruchu zrážanlivosti krvi (ako napríklad nedostatok proteínu C, proteínu S alebo antitrombínu),
- máte alebo ste nedávno mali ochorenie zapríčinené krvnými zrazeninami v tepnách, napríklad srdcový infarkt, mozgovú mŕtvicu alebo angínu,
- máte alebo ste niekedy mali ochorenie pečene a vaše testy na funkciu pečene sa nevrátili na normálne hodnoty,
- máte zriedkavý krvný problém nazývaný „porfýria“, ktorý sa odovzdáva v rodinách (zdedený).

Ak sa ktorýkoľvek z uvedených stavov prvý raz objaví počas používania [vymyslený názov], prestaňte liek okamžite používať a ihneď kontaktujte svojho lekára.

- o **Buďte zvlášť opatrná pri používaní [vymyslený názov]**

Povedzte svojmu lekárovi, ak máte alebo ste niekedy mali ktorýkoľvek z nasledujúcich problémov pred začatím liečby, pretože počas liečby <vymyslený názov> sa môžu tieto problémy vrátiť alebo sa zhoršiť. Ak je to váš prípad, je potrebné chodiť k lekárovi častejšie na kontrolu:

- myómy vo vnútri vašej maternice,
- rast výstelky maternice mimo maternice (endometrióza) alebo nadmerný rast výstelky maternice v minulosti (endometriálna hyperplázia),
- zvýšené riziko vytvárania krvných zrazenín (pozri: „Krvné zrazeniny v žile (trombóza)“),
- zvýšené riziko vzniku rakoviny citlivej na estrogén (napríklad ak matka, sestra alebo stará matka mali nádorové ochorenie prsníka),
- vysoký krvný tlak,
- porucha pečene, napríklad nezhubný nádor pečene,
- cukrovka,
- žlčové kamene,
- migréna alebo závažná bolesť hlavy,
- ochorenie imunitného systému, ktoré postihuje viac orgánov tela (systémový *lupus erythematosus*, SLE),
- epilepsia,
- astma,
- ochorenie postihujúce ušný bubienok a sluch (otoskleróza),
- veľmi vysoká hladina tuku v krvi (triglyceridov),
- zadržiavanie tekutín zapríčinené problémami so srdcom alebo obličkami.

- o **Prestaňte používať [vymyslený názov] a ihneď vyhľadajte lekára**

Ak pri používaní HSL spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich problémov:

- ktorýkoľvek zo stavov uvedených v časti „Nepoužívajte [vymyslený názov]“
- zožltnutie kože alebo očných bielok (žltáčka). Môžu to byť prejavy ochorenia pečene.
- veľké zvýšenie krvného tlaku (príznaky môžu byť bolesti hlavy, únava, závraty),
- bolesť hlavy podobná migréne, ktorá sa u vás objavila prvý raz,
- ak ste otehotneli,
- ak ste spozorovali príznaky krvnej zrazeniny, napríklad:
  - bolestivý opuch a začervenanie nôh,
  - náhlu bolesť v hrudníku,
  - ťažkosti s dýchaním.

Viac informácií pozri v časti „Krvné zrazeniny v žile (trombóza)“.

### **HSL a rakovina**

Nadmerne zhrubnutá výstelka maternice (endometriálna hyperplázia) a nádorové ochorenie výstelky maternice (rakovina endometria)

Užívanie HSL obsahujúcej len estrogén zvýši riziko vzniku nadmerného zhrubnutia výstelky maternice (hyperplázia endometria) a rakoviny výstelky maternice (rakoviny endometria).

Ak sa [vymyslený názov] používa 4 alebo menej týždňov, nie je potrebné súbežné užívanie progestagénu. Avšak pri užívaní [vymyslený názov] dlhšie, ako je odporúčané, nie je známe riziko nadmerného zhrubnutia výstelky maternice.

Ak začnete krváčať alebo si všimnete kvapky krvi (špinenie), alebo ak takéto krvácania pretrvávajú aj po ukončení užívania [vymyslený názov], dohodnite si stretnutie s lekárom. Môže to byť prejav toho, že endometrium zhrublo.

### **Rakovina prsníka**

Z dôkazov vyplýva, že užívanie HSL s estrogénom a progestagénom v kombinácii a prípadne aj HSL obsahujúcej iba estrogény, zvyšuje riziko rakoviny prsníka. Ďalšie riziko závisí od toho, ako dlho HSL používate. Dodatočné riziko sa prejaví o niekoľko rokov. Avšak, do niekoľkých rokov (najviac 5) po ukončení liečby sa vráti k normálnemu stavu .

V prípade žien, ktorým bola odstránená maternica a ktoré používajú počas 5 rokov HSL, ktorá obsahuje iba estrogén, sa preukázalo mierne alebo žiadne zvýšenie rizika rakoviny prsníka.

### **Porovnanie**

Priemerne u 9 až 17 žien z 1 000 žien vo veku 50 až 79 rokov, ktoré nepoužívajú HSL, sa v priebehu 5 rokov diagnostikuje rakovina prsníka. U žien vo veku 50 až 79 rokov, ktoré používajú HSL obsahujúcu estrogén a progestagén v kombinácii počas 5 rokov, to bude 13 až 23 prípadov na 1 000 používateľiek (t. j. ďalších 4 až 6 prípadov).

Pravidelne si kontrolujte prsníky. Navštívte lekára, ak zbadáte akékoľvek zmeny, napríklad:

- jamku na koži,
- zmeny na bradavke,
- akékoľvek hrčky, ktoré vidíte alebo cítite.



Okrem toho sa odporúča zapojenie sa do programov mamografického skríningu (vyšetrenia prsníkov), ak sú vám ponúknuté. Pri mamografickom skríningu je dôležité, aby ste informovali zdravotnú sestru/zdravotníckeho pracovníka, ktorý röntgenové snímame práve vykonáva, že používate HSL, pretože tento liek môže zvýšiť hustotu prsníkov, čo môže ovplyvniť výsledok z mamografického vyšetrenia. Ak je hustota prsníka zvýšená, mamografia nemusí zistiť všetky hrčky.

### Rakovina vaječníkov

Rakovina vaječníkov je zriedkavá – omnoho zriedkavejšia ako rakovina prsníka. Užívanie HSL obsahujúcej iba estrogén alebo HSL s estrogénom a progesterogénom v kombinácii bolo spojené s mierne zvýšeným rizikom rakoviny vaječníkov.

Riziko rakoviny vaječníkov sa mení s vekom. Napríklad približne u 2 žien z 2 000 žien vo veku 50 až 54 rokov, ktoré neužívajú HSL, sa v priebehu 5 rokov zistí rakovina vaječníkov. U žien, ktoré užívajú HSL 5 rokov, to budú približne 3 prípady na 2 000 používateľiek (t. j. približne 1 ďalší prípad).

### **Vplyv HSL na srdce a krvný obeh**

#### **Krvné zrazeniny v žile (trombóza)**

Riziko vytvárania krvných zrazenín v žilách je približne 1,3- až 3-násobne vyššie u používateľiek HSL ako u žien, ktoré nepoužívajú HSL, najmä počas prvého roka používania.

Krvné zrazeniny môžu byť závažné, a ak sa krvná zrazenina dostane do pľúc, môže zapríčiniť bolesť v hrudníku, dýchavičnosť, mdloby alebo dokonca smrť.

Pravdepodobnosť, že sa vám vytvoria krvné zrazeniny rastie s vekom a v prípade, že sa vás týka niektorý z nasledujúcich stavov. Informujte svojho lekára, ak sa na vás vzťahuje ktorákoľvek z týchto situácií:

- nemôžete chodiť dlhú dobu kvôli rozsiahlemu chirurgickému zákroku, zraneniu alebo chorobe (pozri tiež časť 3 „Ak potrebujete chirurgický zákrok“),
- máte veľkú nadváhu (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>),
- máte akýkoľvek problém so zrážanlivosťou krvi, ktorý si vyžaduje dlhodobú liečbu liekom na prevenciu vytvárania krvných zrazenín,
- ak mal niekedy ktokoľvek z vašich priamych príbuzných krvnú zrazeninu v nohe, pľúcach alebo inom orgáne,
- - máte systémový *lupus erythematosus* (SLE),
- máte rakovinu.

Prejavy krvnej zrazeniny, pozri v časti „Prestaňte používať [vymyslený názov] a ihneď vyhľadajte lekára.“

#### *Porovnanie*

V prípade žien, ktoré sú päťdesiatničky a nepoužívajú HSL, sa predpokladá, že počas obdobia 5 rokov sa vytvorí krvná zrazenina v žile v priemere u 4 až 7 žien z 1 000.

U žien, ktoré sú päťdesiatničky a užívajú HSL s obsahom estrogénu a progesterogénu dlhšie ako 5 rokov, bude 9 až 12 prípadov na 1 000 používateľiek (t. j. ďalších 5 prípadov).

U žien, ktoré sú päťdesiatničky, ktorým bola odstránená maternica a užívajú HSL s obsahom estrogénu dlhšie ako 5 rokov, bude 5 až 8 prípadov na 1 000 používateľiek (t. j. ďalší 1 prípad).

#### **Ochorenie srdca (srdcový infarkt)**

Neexistuje dôkaz, že HSL zabráni srdcovému infarktu.

U žien vo veku nad 60 rokov, ktoré používajú HSL s estrogénom a progestagénom, je mierne vyššia pravdepodobnosť, že sa u nich vyvinie srdcové ochorenie, ako u žien, ktoré neužívajú HSL.

U žien, ktoré majú odstránenú maternicu a užívajú liečbu samotným estrogénom, nie je zvýšené riziko vzniku srdcových chorôb.

### **Mozgová mŕtvica**

Riziko vzniku mozgovej mŕtvice je u používateľiek HSL približne 1,5-krát vyššie ako u žien, ktoré HSL nepoužívajú. Počet ďalších prípadov mozgovej mŕtvice v dôsledku používania HSL sa zvyšuje s rastúcim vekom.

#### *Porovnanie*

V prípade žien, ktoré sú päťdesiatničky a nepoužívajú HSL, sa predpokladá, že počas obdobia 5 rokov sa v priemere u 8 žien z 1 000 vyskytne mozgová mŕtvica. U žien, ktoré sú päťdesiatničky a užívajú HSL, to bude 11 prípadov na 1 000 používateľiek (t. j. ďalšie 3 prípady) počas obdobia 5 rokov.

### **Ďalšie stavy**

HSL nezabráni strate pamäti. Existujú dôkazy o vyššom riziku straty pamäti u žien, ktoré začali používať HSL vo veku viac ako 65 rokov. Poradte sa so svojím lekárom.

### **Miestne vedľajšie účinky**

Intravaginálne použitý aplikátor môže spôsobiť menšie lokálne (miestne) poranenie.

### **Deti a dospelí**

[vymyslený názov] sa nemá používať u detí a dospelých.

#### o **Iné lieky a [vymyslený názov]**

Interakcie [vymyslený názov] s inými liekmi neboli skúmané.

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárske predpis, rastlinných liekov alebo iných prírodných produktov, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Niektoré lieky môžu ovplyvňovať účinok [vymyslený názov]. Môže to viesť k nepravidelnému krvácaniu. Toto sa týka nasledujúcich liekov:

- lieky na epilepsiu (napr. barbituráty, fenytoín a karbamazepín),
- lieky na tuberkulózu (napr. rifampicín a rifabutín),
- lieky na liečbu infekcie HIV (napr. nevirapín, efavirenz, nelfinavir a ritonavir),
- rastlinné lieky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).

### **Laboratórne testy**

Ak potrebujete krvný test, povedzte svojmu lekárovi alebo pracovníkovi laboratória, že užívate [vymyslený názov], pretože tento liek môže ovplyvniť výsledky niektorých laboratórných testov.

○ **Tehotenstvo a dojčenie**

[vymyslený názov] je určený len pre ženy po menopauze. Ak otehotníete, prestaňte používať [vymyslený názov] a kontaktujte svojho lekára. [vymyslený názov] sa nemá používať v období dojčenia.

○ **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Nie je známy žiadny vplyv.

[vymyslený názov] obsahuje benzylalkohol a cetylsterylalkohol

*[v prípade výrobkov Montavit sa namiesto toho má použiť nasledujúca veta]*

[vymyslený názov] obsahuje benzylalkohol, cetylalkohol a propylénglykol

Tento liek obsahuje [množstvo v mg] mg benzylalkoholu na aplikačnú dávku. Benzylalkohol môže spôsobiť mierne miestne podráždenie.

Cetylstearylalkohol môže vyvolať miestne kožné reakcie (napr. kontaktnú dermatitídu).

*[v prípade výrobkov Montavit sa má pridať nasledujúca veta]*

Tento liek obsahuje [množstvo v mg] propylénglykolu na aplikačnú dávku. Propylénglykol v tomto lieku môže mať rovnaké účinky ako pitie alkoholu a môže zvyšovať pravdepodobnosť vedľajších účinkov. Propylénglykol môže spôsobiť podráždenie kože.

• **Časť 3: Ako používať [vymyslený názov]**

*[Nasledujúci text sa má vložiť do tejto časti a existujúci text je potrebné vymazať]*

Vždy používajte tento liek presne tak, ako je to uvedené v tejto písomnej informácii. Ak si nie ste ničím istá, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Váš lekár sa bude snažiť predpísať najnižšiu dávku na liečbu vášho príznaku na čo najkratší čas. Ak si myslíte, že táto dávka je príliš silná alebo nedostatočná, povedzte to svojmu lekárovi.

- [vymyslený názov] môžete začať užívať v ktorýkoľvek deň, ktorý vám najviac vyhovuje.
- [vymyslený názov] je krém na vaginálne použitie.
- [vymyslený názov] sa má zavádzať pomocou aplikátora do vagíny.
- Aplikátor je potrebné po každom použití umyť teplou vodou.

- V prípade, že aplikátor je poškodený, nepoužívajte ho a informujte o tom výrobcu.
- Nepoužívajte [vymyslený názov] bezprostredne pred sexuálnym stykom ani ako lubrikant, aby ste predišli možným vedľajším účinkom u vášho partnera.
- Postupujte opatrne pri používaní [vymyslený názov] spolu s latexovými výrobkami (napr. kondómy, pesar), pretože [vymyslený názov] obsahuje pomocné látky (iné zložky, najmä stearáty), čo môže znížiť funkčnosť týchto výrobkov, čím sa stanú menej spoľahlivými.
- Ak je vaša koža v pošve veľmi citlivá, buďte opatrná pri zasúvaní aplikátora do vagíny.

#### *Kolko použiť*

- Prvý týždeň liečby:  
Zavedte obsah 1 naplneného aplikátora (= 2 g krému) pred spaním každý druhý deň (medzi dávkami dodržujte odstup dvoch dní),
- Druhý až štvrtý týždeň liečby:  
Zavedte obsah 1 naplneného aplikátora (= 2 g krému) pred spaním dvakrát týždenne (medzi dávkami dodržujte odstup 3 až 4 dní),

Nepoužívajte [vymyslený názov] dlhšie ako 4 týždne. Nepoužívajte nespotrebovaný obsah po dokončení liečebného cyklu.

*[Do tejto časti je vložené použitie krému s aplikátorom. Táto časť časti 3 nebola počas tohto procesu upravená]*

*[...]*

*[Nasledujúci text je potrebné vložiť po časti „Aplikátor po použití očistite“]*

#### *Ako dlho máte používať [vymyslený názov]?*

[vymyslený názov] sa nemá používať dlhšie ako 4 týždne.

Nie je známe, či predĺžená liečba alebo opakované liečebné cykly spôsobia zhrubnutie výstelky maternice (endometriálnu hyperpláziu) a rakovinu maternice (endometriálny karcinóm). Z tohto dôvodu sa predĺžená liečba, viac ako 4 týždne, neodporúča. Ak príznaky vaginálnej atrofie pretrvávajú dlhšie ako 4 týždne, je potrebné zvážiť alternatívnu terapiu. Poradte sa so svojím lekárom.

Ak začnete krváčať alebo si všimnete kvapky krvi (špinenie), alebo ak takéto krvácania pretrvávajú aj po ukončení užívania [vymyslený názov], dohodnite si stretnutie s lekárom. Môže to byť prejav toho, že endometrium zhrublo.

#### ○ **Ak použijete viac [vymyslený názov], ako máte**

Ak použijete naraz priveľa [vymyslený názov], môžu sa objaviť vedľajšie účinky ako nevoľnosť. Porozprávajte sa s lekárom alebo lekárnikom.

#### ○ **Ak zabudnete použiť [vymyslený názov]**

Nepoužívajte dvojnásobnú dávku [vymyslený názov], aby ste nahradili vynechanú dávku. Pokračujte v liečbe ako zvyčajne.

- **Ak prestanete používať [vymyslený názov]**

Váš lekár vám vysvetlí vplyv ukončenia liečby a kedy prestať liek používať. Taktiež s vami prediskutuje ďalšie možnosti liečby.

- **Ak potrebujete operáciu**

Ak plánujete podstúpiť operáciu, povedzte lekárovi, že používate [vymyslený názov]. Možno budete musieť prestať používať [vymyslený názov] (pozri časť 2 „Krvné zrazeniny v cievach“).

- **Časť 4: Možné vedľajšie účinky**

*[Nasledujúci text sa má vložiť do tejto časti a existujúci text je potrebné vymazať]*

**U žien, ktoré užívajú lieky HSL, sa v porovnaní so ženami, ktoré nepoužívajú HSL, častejšie uvádzajú tieto ochorenia:**

- rakovina prsníka,
- nadmerne zhrubnutá výstelka maternice a rakovina výstelky maternice (endometriálna hyperplázia a karcinóm),
- rakovina vaječníkov,
- krvné zrazeniny v žilách nôh alebo v pľúcach (žilový tromboembolizmus),
- ochorenie srdca,
- mozgová mŕtvica,
- pravdepodobná strata pamäti, ak sa hormonálna substitučná liečba začne podávať vo veku viac ako 65 rokov.

Viac informácií o týchto vedľajších účinkoch, pozri časť 2.

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Na vyjadrenie častosti výskytu vedľajších účinkov sa používajú nasledujúce kategórie:

Veľmi časté:	Vyskytujú sa u viac ako 1 pacientky z 10
Časté:	1 až 10 pacientok zo 100
Menej časté:	1 až 10 pacientok z 1 000
Zriedkavé:	1 až 10 pacientok z 10 000
Veľmi zriedkavé:	vyskytujú sa u menej ako u 1 pacientky z 10 000
Neznáme:	častosť nie je možné odhadnúť z dostupných údajov

Menej časté: môže sa vyskytnúť dočasné mierne miestne podráždenie (napr. svrbenie, pálenie) a slabý výtok.

Veľmi zriedkavé: alergické reakcie.

*[Táto nasledujúca veta má byť upravená]*

Pri iných HSL boli hlásené nasledujúce vedľajšie účinky:

- ochorenie žlčníka,
- rôzne kožné poruchy:
- zmena zafarbenia kože, najmä na tvári alebo krku, známa ako „tehotenské fláky“ (chloazma),
- bolestivé červenkasté uzlíky na koži (nodózný erytém),
- vyrážka s ohraničeným začervenáním alebo vredmi (multiformný erytém).

#### Časté

Depresia, vypadávanie vlasov, bolesť kĺbov, kŕče v nohách, nezvyčajné krvácanie z maternice, bolesť prsníkov, citlivosť prsníkov, zväčšenie prsníkov, výtok z prsníka, zvýšenie alebo zníženie hmotnosti, zvýšená hladina tukov v krvi (triglyceridov)

#### Menej časté

Vaginitída (zápal vagíny) vrátane infekcie pohlavných orgánov spôsobenej hubami, zmeny sexuálnej nálady, poruchy nálady, závrat, bolesť hlavy, migréna, úzkosť, neznášanlivosť kontaktných šošoviek, krvné zrazeniny v žile (trombóza), nevoľnosť, nadúvanie, bolesti brucha, hirsutizmus (mužský typ ochlpenia u žien), svrbenie, vyrážka, opuch

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho <lekára> <,> <alebo> <lekárniku> <alebo zdravotnú sestru>. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.\* Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

[\*Pokiaľ ide o tlačeneé verzie materiálov, informácie nájdete v usmernení v anotovanej verzii QRD templátu.]

Ak sa ktorýkoľvek z vedľajších účinkov zhorší alebo ak spozorujete akékoľvek vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľku, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.