

Príloha III

Zmeny v príslušných častiach súhrnu charakteristických vlastností lieku a písomných informácií pre používateľa

Poznámka:

Výsledkom konania o postúpenej veci sú zmeny v príslušných častiach súhrnu charakteristických vlastností lieku a písomnej informácie pre používateľa.

Informácie o výrobku môžu byť následne aktualizované príslušnými orgánmi členských štátov v spolupráci s referenčným členským štátom v súlade s postupmi podľa kapitoly 4 hlavy III smernice 2001/83/ES.

Časť A. - Lieky obsahujúce estradiol 0,01 % w/w na topické použitie (podľa prílohy I)

[Existujúce informácie o výrobku sa majú zmeniť (vložením, nahradením alebo vypustením textu podľa potreby) tak, aby sa v nich premietlo schválené znenie, ako sa uvádza ďalej]

I. Súhrn charakteristických vlastností lieku

Časť 4.1 - Terapeutické indikácie

[Znenie tejto indikácie sa má vypustiť a na toto miesto sa má vložiť ďalej uvedený text]

Liečba vaginálnej atrofie zapríčinennej nedostatkom estrogénov u žien po menopauze.

Časť 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

[Má sa vložiť ďalej uvedený text a nahradiť ním 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).

Cesta podania: krém na vaginálne použitie

[vymyslený názov] sa má aplikovať pomocou aplikátora.

Jedna dávka v naplnenom aplikátore (= 2 g krému) sa aplikuje pred spaním. V prvom týždni liečby sa má [vymyslený názov] aplikovať každý druhý deň, t. j. v 48-hodinových intervaloch a potom dvakrát týždenne (udržiavacia dávka). Aplikátor sa má po každom použití umyť teplou vodou.

Liečba sa môže začať v ktorýkoľvek vhodný deň.

Maximálne trvanie liečby je 4 týždne.

Endometriálna bezpečnosť pri predĺženej liečbe a opakovaných liečebných kúrach nie je známa. Vzhľadom na systémovú expozíciu, ktorá sa vyskytuje počas liečby [vymyslený názov], liečba dlhšia ako 4 týždne sa neodporúča. Ak symptómy pretrvávajú dlhšie ako 4 týždne, má sa zvážiť alternatívna liečba.

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 pacientka zabudne použiť dávku, má ju použiť ihneď ako si spomenie. Nemá sa používať dvojnásobná dávka.

Skúsenosti s liečbou žien starších ako 65 rokov sú obmedzené.

Časť 4.3 Kontraindikácie

[Má sa vložiť ďalej uvedený text a nahradiť ním existujúci text tejto časti]

[vymyslený názov] sa nemá používať v nasledujúcich prípadoch:

- známy karcinóm prsníka, karcinóm v minulosti alebo podozrenie na toto ochorenie,
- známe malígne tumory závislé od estrogénov (napr. endometriálny karcinóm) alebo podozrenie na toto ochorenie,
- nediagnostikované genitálne krvácanie,
- neliečená endometriálna hyperplázia,
- predchádzajúci alebo aktuálny žilový tromboembolizmus (trombóza hĺbkových 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,
- známa precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok lieku,
- porfýria.

Časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

[Celý text v tejto časti sa má vypustiť a nahradiť ďalej uvedeným textom]

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 sa aspoň raz za rok majú pozorne posúdiť riziká a prínosy a HSL má pokračovať len v prípade, že prínos prevyšuje riziko.

Liek [vymyslený názov] sa nemá používať u pacientok, ktoré sú liečené systémovou hormonálnou substitučnou liečbou (HSL).

Počas liečby liekom [vymyslený názov] sa po každej aplikácii prechodne zvýši plazmatická hladina estradiolu nad fyziologický rozsah u žien po menopauze. Z bezpečnostných dôvodov je preto maximálne trvanie liečby obmedzené na 4 týždne. Vzhľadom na možné systémové účinky sa vyžaduje obozretnosť.

Lekárske vyšetrenie /sledovanie

Pred začatím alebo opätovným začatím hormonálnej liečby sa má získať kompletná osobná a rodinná anamnéza. Na základe anamnézy a kontraindikácií a upozornení na používanie sa má uskutočniť lekárske vyšetrenie (vrátane vyšetrenia panvy a prsníkov). Počas liečby sa odporúčajú pravidelné kontroly s frekvenciou a povahou, ktoré sú prispôbené konkrétnej žene. Ženy majú byť poučené, aké zmeny prsníkov majú oznámiť svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre. Majú sa vykonať vyšetrenia zahŕňajúce príslušné zobrazovacie nástroje, napr. mamografiu, a to v súlade so skriningovými postupmi, ktoré sú v súčasnosti akceptované, upravené podľa klinických potrieb jednotlivých pacientok.

Farmakokinetický profil lieku [vymyslený názov] ukazuje, že estradiol sa počas liečby absorbuje systémovo v koncentráciách, ktoré sú prechodne vyššie ako hladiny po menopauze (pozri časť 5.2). Keďže ide o liek na HSL, je potrebné zvážiť tieto okolnosti:

Stavy, ktoré si vyžadujú sledovanie

Pacientka sa má pozorne sledovať, ak sa u nej vyskytuje alebo sa v minulosti vyskytol ktorýkoľvek z ďalej uvedených stavov a/alebo sa zhoršil počas gravidity alebo predchádzajúcej hormonálnej liečby. Má sa vziať do úvahy, že tieto stavy sa môžu vrátiť alebo zhoršiť, najmä počas estrogénovej liečby:

- leiomyómy (uterinné fibroidy) alebo endometrióza,
- rizikové faktory pre tromboembolické poruchy (pozri ďalej),
- rizikové faktory pre tumory závislé od estrogénov, t. j. karcinóm prsníka u príbuzných 1. stupňa,
- 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.

Počas liečby liekom [vymyslený názov] sa po každej aplikácii zvýši plazmatická hladina estradiolu nad fyziologickým rozsahom u žien po menopauze. Z bezpečnostných dôvodov je preto maximálne trvanie liečby obmedzené na 4 týždne. Vzhľadom na možné systémové účinky sa vyžaduje obozretnosť.

Liek [vymyslený názov] sa nemá používať u pacientok, ktoré sú liečené systémovou hormonálnou substitučnou liečbou (HSL).

Dôvody okamžitého vysadenia liečby

Liečba sa má ukončiť v prípade výskytu kontraindikácie a v nasledujúcich situáciách:

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

Endometriálna hyperplázia a karcinóm

Ženy s intaktnou maternicou a abnormálnym krvácaním neznámej etiológie alebo ženy s intaktnou maternicou, ktoré boli v minulosti liečené iba samotnými estrogénmi, majú byť vyšetrené mimoriadne pozorne, aby sa pred začatím liečby liekom [vymyslený názov] vylúčila hyperstimulácia/malignita endometria.

U žien s intaktnou maternicou je riziko endometriálnej hyperplázie a karcinómu zvýšené, keď sa estrogény v monoterapii podávajú dlhšie obdobie. Hlásené zvýšenie rizika endometriálneho karcinómu u používateľiek systémových estrogénov je 2- až 12-násobné v porovnaní so ženami, ktoré ich nepoužívajú, v závislosti od trvania liečby a dávky estrogénov. Po zastavení liečby toto riziko ostáva zvýšené najmenej 10 rokov.

Endometriálna bezpečnosť pri dlhodobom (dlhšie ako jeden rok) alebo opakovanom používaní estrogénu podávaného lokálne do vagíny nie je jasná. Liečba sa má preto pred opakovaním 4-týždňovej kúry liekom [vymyslený názov] prekontrolovať a mimoriadna pozornosť sa musí venovať všetkým symptómom endometriálnej hyperplázie alebo karcinómu.

Ak sa kedykoľvek počas liečby vyskytne krvácanie alebo špinenie, dôvod sa má preskúmať, čo môže zahŕňať biopsiu endometria na vylúčenie endometriálnej malignity.

Ženy majú byť poučené, aby v prípade výskytu krvácania alebo špinenia počas liečby liekom [vymyslený názov] kontaktovali svojho lekára.

Stimulácia samotnými estrogénmi môže viesť k premalígnej alebo malígnej transformácii v reziduálnych fokusoch endometriózy. Pri použití tohto lieku u žien, ktoré podstúpili hysterektómiu kvôli endometrióze, sa odporúča opatrnosť, najmä ak je známe, že majú reziduálnu endometriózu.

Zo systémovej expozície (HSL) boli odvodené odhady rizika a nie je známe, nakoľko sa to vzťahuje na lokálnu liečbu.

Karcinóm prsníka

Z celkových dôkazov vyplýva zvýšené riziko karcinómu prsníka u žien užívajúcich HSL s estrogénom a progestagénom v kombinácii a možno tiež HSL obsahujúcu iba estrogén, v závislosti od dĺžky užívania HSL.

V rámci skúšania WHI sa nezistilo zvýšenie rizika karcinómu prsníka u žien po hysterektómii užívajúcich HSL, ktorá obsahuje iba estrogén. V rámci pozorovacích štúdií bolo väčšinou hlásené mierne zvýšenie rizika diagnostikovania karcinómu prsníka, ktoré je podstatne nižšie ako v prípade používateľiek estrogénu a progestagénu v kombinácii.

Zvýšené riziko je zjavné do niekoľkých rokov používania, ale po zastavení liečby sa vráti do niekoľkých rokov (zvyčajne do piatich rokov) na východiskovú úroveň.

Vzťah medzi rizikom karcinómu prsníka a lokálnou vaginálnou estrogénovou terapiou nie je jasný.

HSL, najmä kombinácia estrogénu a progestagénu v kombinácii, zvyšuje denzitu mamografických snímok, čo môže nežiaduco ovplyvniť rádiologickú detekciu karcinómu prsníka.

Zo systémovej expozície (HSL) boli odvodené odhady rizika a nie je známe, nakoľko sa to vzťahuje na lokálnu liečbu.

Ovariálny karcinóm

Ovariálny karcinóm je oveľa zriedkavejší ako karcinóm prsníka. Dlhodobé (najmenej 5 – 10 rokov) používanie liekov HSL obsahujúcich iba estrogén sa spájalo s mierne zvýšeným rizikom ovariálneho karcinómu. V niektorých štúdiách vrátane skúšania WHI sa naznačuje, že dlhodobé používanie kombinovaných liekov HSL môže zapríčiniť podobné, alebo trochu nižšie riziko (pozri časť 4.8).

Vzťah medzi rizikom ovariálneho karcinómu a lokálnou vaginálnou estrogénovou terapiou nie je jasný.

Zo systémovej expozície (HSL) boli odvodené odhady rizika a nie je známe, nakoľko sa to vzťahuje na lokálnu liečbu.

Žilový tromboembolizmus

HSL je spojená s 1,3- až 3-násobným rizikom vzniku žilového tromboembolizmu (VTE), t. j. trombózy hlbkových žíl alebo pľúcnej embólie. Takáto udalosť sa pravdepodobnejšie vyskytne v prvom roku užívania HSL než 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 uznávaným rizikovým faktorom pre VTE patria používanie estrogénov, vyšší vek, rozsiahla operácia, predĺžená imobilizácia, obezita ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), gravidita/obdobie po pôrode, systémový lupus erythematosus (SLE) a rakovina. Pokiaľ ide o možnú úlohu krčových žíl v prípade VTE, neexistuje žiadny konsenzus.

Vzťah medzi žilovým tromboembolizmom a lokálnou vaginálnou estrogénovou liečbou nie je jasný.

Na prevenciu VTE po operácii sa majú zväžiť preventívne opatrenia, podobne ako v prípade všetkých pacientok po operácii. Ak bude po elektívnej operácii nasledovať predĺžená imobilizácia, odporúča sa dočasné zastavenie liečby HSL 4 až 6 týždňov pred operáciou. Liečba sa nemá začať znova, kým žena nie je úplne mobilná.

V prípade žien bez osobnej anamnézy VTE, ale s anamnézou trombózy v mladom veku u príbuzného prvého stupňa sa môže ponúknuť skrining, ktorému predchádza dôkladné poradenstvo ohľadom obmedzení (na základe skriningu sú identifikované iba niektoré trombofilické poruchy).

Ak je identifikovaná trombofilická porucha, ktorá segreguje 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 dlhodobo dostávajú antikoagulačnú liečbu, sa má pozorne posúdiť pomer prínosu a rizika pri používaní HSL.

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

Zo systémovej expozície (HSL) boli odvodené odhady rizika a nie je známe, nakoľko sa to vzťahuje na lokálnu liečbu.

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 estrogén a progestagén v kombinácii alebo iba estrogén.

Na základe údajov z randomizovaných kontrolovaných skúšaní sa nezistilo zvýšené riziko CAD u žien po hysterektómii liečených iba estrogénom.

Zo systémovej expozície (HSL) boli odvodené odhady rizika a nie je známe, nakoľko sa to vzťahuje na lokálnu liečbu.

Ischemická mozgová mŕtvica

Liečba estrogénom a progestagénom v kombinácii a liečba estrogénom v monoterapii je spojená až s 1,5-násobným zvýšením rizika ischemickej mozgovej mŕtvice. Relatívne riziko sa nemení s vekom alebo časom od menopauzy. Keďže však riziko mozgovej mŕtvice vo východiskovom bode do veľkej miery závisí od veku, celkové riziko mŕtvice u žien, ktoré používajú HSL, sa zvyšuje s vekom.

Vzťah medzi ischemickou mozgovou mŕtvicou a lokálnou vaginálnou estrogénovou terapiou v nízkej dávke nie je jasný.

Zo systémovej expozície (HSL) boli odvodené odhady rizika a nie je známe, nakoľko sa to vzťahuje na lokálnu liečbu.

Ďalšie stavy

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

Keďže pri použití estrogénovej terapie boli u tohto stavu hlásené zriedkavé prípady veľkého zvýšenia plazmatickej hladiny triglyceridov, ktoré viedli až k pankreatitíde, ženy s existujúcou hypertriglyceridémiou majú byť počas estrogénovej náhradnej liečby alebo hormonálnej substitučnej liečby pozorne sledované.

Vzťah medzi existujúcou hypertriglyceridémiou a lokálnou vaginálnou estrogénovou terapiou v nízkej dávke nie je známy.

Estrogény zvyšujú hladinu TBG (thyroid binding globulin), čo vedie k zvýšeniu celkovej hladiny hormónu štítnej žľazy v krvnom obeh (zistených meraním jódu naviazaného na proteín (PBI, protein-bound iodine)), hladín T4 (zistených stĺpcovým testom alebo rádioimunologickým testom) alebo hladín T3 (zistených rádioimunologickým testom). Spätne vychytávanie T3 naviazaného na živicu je znížené, čo odzrkadľuje zvýšenú hladinu TBG. Koncentrácie voľného T4 a voľného T3 sú nezmenené. V sére môže byť zvýšená tiež hladina ďalších viažúcich proteínov, t. j. globulínu viažúceho kortikoidy (CBG) a globulínu viažúceho pohlavné hormóny (SHBG), čo vedie k zvýšenej hladine kortikosteroidov, respektíve pohlavných steroidov, v krvnom obeh. Koncentrácia voľného alebo biologicky aktívneho hormónu je nezmenená. Zvýšené môžu byť tiež 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 používať kontinuálnu kombinovanú HSL alebo HSL obsahujúcu iba estrogén po prekročení veku 65 rokov.

Po používaní hormonálnych látok, napríklad látok, ktoré sa nachádzajú v [vymyslený názov], boli pozorované zriedkavé prípady benígnych pečenných tumorov a ešte zriedkavejšie prípady malígnych pečenných tumorov, čo viedlo k ojedinelým prípadom život ohrozujúcej vnútrobrušnej hemorágie. V prípade, že sa pacientky sťažujú na závažné problémy v hornej časti brucha, pri zväčšení pečene alebo znakoch vnútrobrušnej hemorágie, sa v rámci diferenciálnej diagnózy má zvážiť tumor pečene.

Poznámka:

Intravaginálny aplikátor môže zapríčiniť menšie lokálne poranenie, najmä u žien so závažnou vaginálnou atrofiou.

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

Použitie lieku [vymyslený názov] spolu s latexovými výrobkami (napr. kondómami, pesarmi) môže znížiť funkčnosť takýchto výrobkov, v dôsledku čoho budú menej spoľahlivé, keďže liek [vymyslený názov] obsahuje pomocné látky (ďalšie zložky, najmä stearáty).

Cetylstearylalkohol môže zapríčiniť lokálne podráždenie kože (napr. kontaktnú dermatitídu).

Časť 4.5 Liekové a iné interakcie

[Celý text v tejto časti sa má vypustiť a nahradiť ďalej uvedeným textom]

Interakcie lieku [vymyslený názov] s ďalšími liekmi sa neskúmali.

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

Hoci je známe, že ritonavir a nelfinavir sú silné inhibítory, naopak vykazujú indukčné vlastnosti pri súbežnom používaní so steroidnými hormónmi. Metabolizmus estrogénov môže byť indukovaný rastlinnými prípravkami obsahujúcimi ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).

Zvýšený metabolizmus estrogénov môže v klinických podmienkach viesť k zníženému účinku a zmenám v profile uterinného krvácania.

Časť 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

[Do tejto časti sa má vložiť ďalej uvedený text a existujúci text sa má vypustiť]

Gravidita

Liek [vymyslený názov] nie je indikovaný počas gravidity. Ak počas liečby liekom [vymyslený názov] dôjde ku gravidite, liečba sa má ihneď ukončiť. Výsledky väčšiny epidemiologických štúdií, ktoré sa dosiaľ uskutočnili a ktoré sa týkajú neúmyslenej fetálnej expozície estrogénom, neukázali teratogénne ani fetotoxické účinky.

Laktácia

Liek [vymyslený názov] sa nemá používať počas laktácie.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

[Do tejto časti sa má vložiť ďalej uvedený text a existujúci text sa má vypustiť]

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

4.8 Nežiaduce účinky

[Do tejto časti sa má vložiť ďalej uvedený text a existujúci text sa má vypustiť]

Skúsenosti po uvedení lieku na trh

V súvislosti s liekom [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. pruritus, pálenie), slabý výtok	Kožná reakcia z precitlivivosti (alergický kontaktný ekzém)

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

Trieda orgánových systémov	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$ ($\geq 1\ %$ a $<10\ %$)	Menej časté $> 1/1\ 000$ až $<1/100$ ($> 0,1\ %$ a $<1\ %$)
Infekcie a nákazy		Vaginitída vrátane vaginálnej kandidózy
Poruchy imunitného systému		Precitlivosť
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		Nauzea, nadúvanie, abdominálna bolesť

Poruchy pečene a žľových 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 uterinné krvácanie (silné krvácanie/špinenie), bolesť prsníkov, citlivosť prsníkov, zväčšenie prsníkov, výtok z prsníka, leukorea	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Edém
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zmeny hmotnosti (zvýšenie alebo zníženie), zvýšená hladina triglyceridov	

Riziko vzniku karcinómu prsníka

Zo systémovej expozície boli odvodené odhady rizika a nie je známe, nakoľko sa to vzťahuje na lokálnu liečbu.

- U žien užívajúcich liečbu estrogénom a progestogénom v kombinácii dlhšie ako 5 rokov bolo hlásené až 2-násobne zvýšené riziko diagnostikovania karcinómu prsníka.
- 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).
- Boli predložené výsledky najrozsiahlejšieho randomizovaného skúšania kontrolovaného placebom (štúdia WHI) a najrozsiahlejšej epidemiologickej štúdie (MWS).

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

Vekový rozsah (roky)	Ďalšie prípady na 1 000 používateľiek HSL v priebehu 5 rokov*	Pomer rizika	Ďalšie prípady na 1 000 používateľiek HSL v priebehu 5 rokov (95 % IS)
		HSL obsahujúca iba estrogén	
50 – 65	9 – 12	1,2	1 – 2 (0 – 3)
		Estrogén a progestogén v kombinácii	
50 – 65	9 – 12	1,7	6 (5 – 7)
* Na základe mier výskytu vo východiskovom bode v rozvojových 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.			

Štúdie WHI uskutočnené v USA – ďalšie riziko vzniku karcinómu prsníka po 5 rokoch používania

Vekový rozsah (roky)	Výskyt na 1 000 žien v skupine používajúcej placebo v priebehu 5 rokov*	Pomer rizika a 95 % IS	Ďalšie prípady na 1 000 používateľiek HSL v priebehu 5 rokov (95 % IS)
		CEE obsahujúca iba estrogén	
50 – 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
		CEE+MPA estrogén + progestogén [§]	
50 – 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

* Štúdiá WHI zahŕňajúca ženy bez maternice, u ktorých sa nepozorovalo zvýšenie rizika karcinómu 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 nepoužívali HSL

Endometriálna hyperplázia a karcinóm

U žien s intaktnou maternicou je riziko endometriálnej hyperplázie a karcinómu zvýšené, keď sa estrogény v monoterapii podávajú dlhšie obdobia. Pozri časť 4.2 a 4.4.

Ovariálny karcinóm

Zo systémovej expozície boli odvodené odhady rizika a nie je známe, nakoľko sa to vzťahuje na lokálnu liečbu.

Dlhodobé používanie HSL obsahujúcej iba estrogén a HSL s estrogénom a progestogénom kombinácii bolo spojené s mierne zvýšeným rizikom ovariálneho karcinómu. V štúdií zahŕňajúcej milión žien používanie HSL v priebehu 5 rokov viedlo k 1 ďalšiemu prípadu na 2 500 používateľiek.

Riziko žilového tromboembolizmu

Zo systémovej expozície boli odvodené odhady rizika a nie je známe, nakoľko sa to vzťahuje na lokálnu liečbu.

HSL je spojená s 1,3- až 3-násobne zvýšeným relatívnym rizikom vzniku žilového tromboembolizmu (VTE), t. j. trombózy hĺbkových žíl alebo pľúcnej embólie. Takáto udalosť sa pravdepodobnejšie vyskytne v prvom roku užívania HSL (pozri časť 4.4). Predložili sa výsledky štúdií WHI:

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

Vekový rozsah (roky)	Výskyt na 1 000 žien v skupine používajúcej placebo v priebehu 5 rokov	Pomer rizika a 95 % IS	Ďalšie prípady na 1 000 používateľiek
----------------------	--	------------------------	---------------------------------------

Iba perorálny estrogén*			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Perorálna kombinácia estrogénu a progestogénu			
50 – 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

*Štúdia zahŕňajúca ženy bez maternice

Riziko ochorenia koronárnych tepien

Zo systémovej expozície boli odvodené odhady rizika a nie je známe, nakoľko sa to vzťahuje na lokálnu liečbu.

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

Riziko ischemickej mozgovej mŕtvice

Zo systémovej expozície boli odvodené odhady rizika a nie je známe, nakoľko sa to vzťahuje na lokálnu liečbu.

Použitie liečby zahŕňajúcej iba estrogén a estrogén + progestagén je spojené až s 1,5-násobne zvýšeným relatívnym rizikom ischemickej mozgovej mŕtvice. Riziko hemoragickej mozgovej mŕtvice nie je zvýšené počas užívania HSL.

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

Štúdie WHI zahŕňajúce kombináciu - ďalšie riziko ischemickej mozgovej mŕtvice* v priebehu 5 rokov používania

Vekový rozsah (roky)	Výskyt na 1 000 žien v skupine používajúcej placebo v priebehu 5 rokov	Pomer rizika a 95 % IS	Ďalšie prípady na 1 000 používateľiek v priebehu 5 rokov
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

* Nerozlišovalo sa medzi ischemickou a hemoragickou mozgovou mŕtvicou

V súvislosti s estrogénovou/progestogénovou liečbou boli hlásené ďalšie nežiaduce reakcie. Zo systémovej expozície boli odvodené odhady rizika a nie je známe, nakoľko sa to vzťahuje na lokálnu liečbu:

- poruchy kože a podkožného tkaniva: multiformný erytém, nodózný erytém, cievna purpura,
- pravdepodobná demencia vo veku nad 65 rokov (pozri časť 4.4),
- ochorenie žlčníka.

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 prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V***.

[*For the printed material, please refer to the guidance of the annotated QRD template.]

Časť 4.9 Predávkovanie

[Do tejto časti sa má vložiť ďalej uvedený text. Existujúca časť sa má vypustiť.]

Po náhodnom alebo zámernom podaní veľkého množstva lieku [vymyslený názov] sa môžu vyskytnúť nežiaduce účinky, napríklad gastrointestinálne problémy, nauzea atď. Liečba je symptomatická.

Časť 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

[...]

[Z tejto časti sa má vypustiť ďalej uvedený text]

Liek [vymyslený názov] obsahuje liečivo 17 β -estradiol, prirodzený pohlavný hormón, v koncentrácii 0,01 %. Estradiol je najsilnejší prirodzený estrogén, ktorý pôsobí intracelulárne. Estradiol má tiež charakteristické účinky na kožu a jeho typické hormonálne účinky sa prejavujú počas reprodukčného obdobia. V množstve približne $\geq 0,01$ % pri lokálnom alebo systémovom podávaní estradiol rozširuje kapilárne cievy a podporuje celkovú perfúziu krvi. Estrogény stimulujú proliferáciu epiteliálnych buniek v genitálnej oblasti a močovom trakte a zvyšujú tiež syntézu kolagénu v koži.

Estradiol, podobne ako ďalšie steroidné hormóny, pôsobí priamo na genetickú informáciu (DNA) prostredníctvom konkrétnych receptorov. Estradiol ovplyvňuje transkripciu (syntézu RNA), a preto stimuluje syntézu konkrétnych proteínov. Navyše estradiol má tiež rýchle negenómové účinky (transdukcia signálov).

[Do tejto časti sa má vložiť ďalej uvedený text.]

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

Endogénny 17 β -estradiol indukuje a udržiava primárne a sekundárne pohlavné charakteristiky u žien. Biologický účinok 17 β -estradiolu vykonáva niekoľko konkrétnych estrogénových receptorov. Komplex steroidných receptorov sa naviaže na DNA buniek a indukuje syntézu konkrétnych proteínov.

Dozrievanie vaginálneho epitelu je závislé od estrogénov. Estrogény zvyšujú počet povrchových a prechodných buniek a znižujú počet bazálnych buniek vo vaginálnom stere.

Estrogény udržiavajú vaginálne pH v nomálnom rozsahu (4,5), čo zlepšuje normálnu bakteriálnu flóru.

Časť 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

[Do tejto časti sa má vložiť ďalej uvedený text. Existujúca časť sa má vypustiť.]

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

Po podaní 2 g lieku [vymyslený názov] v jednej dávke, čo zodpovedá 200 μ g E2, boli stanovené nasledujúce hodnoty: $AUC_{0-\infty} = 887,5$ pg/ml*h; $AUC_{0-tz} = 799,5$ pg/ml*h; $C_{\delta max} = 86,2$ pg/ml. Geometrický priemerný polčas E2 bol 5,05 hodiny s vysokou interindividuálnou variabilitou. V ďalšej štúdii bola priemerná sérová koncentrácia estradiolu vo východiskovom bode a na 31. deň (t. j. asi 36 hodín po podaní skúmaného lieku na 29. deň) 6,4 pg/ml, resp. 15,1 pg/ml v skupine užívajúcej liek [vymyslený názov] a 4,4 pg/ml, resp. 6,2 pg/ml v skupine užívajúcej placebo.

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

Časť 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

[Do tejto časti sa má vložiť ďalej uvedený text. Existujúca časť sa má vypustiť.]

17 β -estradiol je dobre známa látka. Neklinické štúdie neposkytli žiadne ďalšie dôležité údaje pre klinickú bezpečnosť okrem údajov, ktoré už sú uvedené v ďalších častiach súhrnu charakteristických vlastností lieku.

Časť 6.5 Druh obalu a obsah balenia

[Z tejto časti sa má vypustiť ďalej uvedený text]

[...] a dermálne použitie na vonkajšiu genitálnu oblasť.

II. Písomná informácia pre používateľa

[Existujúce informácie o výrobku sa majú zmeniť (vložením, nahradením alebo vypustením textu podľa potreby) tak, aby sa v nich premietlo schválené znenie, ako sa uvádza ďalej]

1. ČO JE LIEK [vymyslený názov] A NA ČO SA POUŽÍVA

[Z tejto časti sa má vypustiť celý ďalej uvedený text]

Liek [vymyslený názov] je krém obsahujúci estradiol na vaginálne použitie.

Liek [vymyslený názov] sa používa:

Na liečbu porúch zmenšenia alebo oslabenia tkaniva pošvy a vonkajších pohlavných orgánov (tzv. atrofických porúch), ktoré sú zapríčinené nedostatočným množstvom estrogénu, ako sú napr. atrofický zápal pošvovej sliznice (tzv. pošvová atrofia, čiže nedostatočný rast alebo zmenšenie, ktoré je charakterizované zoslabnutím sliznice pošvy), problémy pri súloží (koitálne problémy), zúženie pošvy (vaginálna stenóza), zmenšenia alebo oslabenia tkaniva vonkajších pohlavných orgánov (vulvárna atrofia) s pálením a svrbením.

[Do tejto časti sa má vložiť ďalej uvedený text.]

Liek [vymyslený názov] je krém na vaginálne použitie (do pošvy), ktorý obsahuje estradiol.

- Estradiol je ženský pohlavný hormón.
- Patrí do skupiny hormónov, ktoré sa nazývajú estrogény.
- Je presne taký istý ako estradiol produkovaný vo vaječníkoch žien.

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

Používa sa na zmiernenie príznakov menopauzy v pošve, ako je napríklad suchosť alebo podráždenie. V lekárskej terminológii sa tento stav nazýva pošvová atrofia. Je zapríčinená znížením hladiny estrogénu v tele. To sa prirodzene vyskytuje po menopauze.

Liek [vymyslený názov] účinkuje tak, že nahrádza estrogén, ktorý sa za normálnych okolností vytvára vo vaječníkoch žien. Liek sa zavádza do pošvy, takže hormón sa uvoľní tam, kde je to potrebné. Môže to zmierniť nepríjemný pocit v pošve.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete liek [vymyslený názov]

[Existujúci text z tejto časti sa má vypustiť a nahradiť ďalej uvedeným textom.]

Počas liečby liekom [vymyslený názov] sa po každej aplikácii prechodne zvýši hladina estradiolu v krvi nad fyziologický rozsah u žien po menopauze. Z bezpečnostných dôvodov preto nemáte používať liek [vymyslený názov] dlhšie ako 4 týždne.

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

Lekárska anamnéza a pravidelné kontroly

Používanie HSL je spojené s rizikami, ktoré sa majú vziať do úvahy pri rozhodovaní, či začať používať liek [vymyslený názov] alebo či liek ďalej používať.

Predtým, ako začnete (alebo znova začnete) používať lieky na HSL, lekár sa vás opýta na vašu osobnú alebo rodinnú anamnézu. Lekár sa môže rozhodnúť vykonať lekárske vyšetrenie. Môže to zahŕňať vyšetrenie prsníkov a/alebo v prípade potreby vnútorné vyšetrenie.

Chodievajte na pravidelné vyšetrenie prsníkov podľa odporúčania vášho lekára.

Nepoužívajte liek [vymyslený názov], ak

- ste **alergická** (precitlivená) na **estradiol** alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku [vymyslený názov] (uvedených v časti 6: Ďalšie informácie),
- máte alebo v minulosti ste mali **nádorové ochorenie prsníka**, alebo máte podozrenie na toto ochorenie,
- máte alebo v minulosti ste mali **nádorové ochorenie, ktoré je citlivé na estrogény**, napríklad nádorové ochorenie výstelky maternice (endometria), alebo máte podozrenie na toto ochorenie,
- máte **nevysvetlené krvácanie z pošvy**,
- máte nadmerne **zhrubnutú výstelku maternice** (endometriálnu hyperpláziu), ktorá nie je liečená,
- máte alebo v minulosti ste mali **krvnú zrazeninu v žile** (trombózu), napríklad v nohách (trombóza hlbkových žíl) alebo v pľúcach (pľúcna embólia),
- máte **poruchu zrážanlivosti krvi** (napríklad nedostatok proteínu C, proteínu S alebo antitrombínu),
- máte alebo nedávno ste mali ochorenie zapríčinené krvnými zrazeninami v tepnách, napríklad **srdcový infarkt, mozgovú mŕtvicu alebo angínu**,
- máte alebo v minulosti ste mali **ochorenie pečene** a vaše testy na funkciu pečene sa nevrátili k normálnym hodnotám,
- máte zriedkavý problém s krvou, ktorý sa nazýva **porfýria** (choroba s metabolickou poruchou, pri ktorej znížená aktivita niektorého z enzýmov spôsobuje hromadenie tzv. profyrínov v tkanivách), ktorá sa v rodinách dedí.

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

Buďte zvlášť opatrný pri používaní lieku [vymyslený názov]

Predtým, ako začnete liečbu, povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytuje alebo sa u vás v minulosti vyskytol ktorýkoľvek z ďalej uvedených problémov. Ak je to váš prípad, je potrebné chodiť k lekárovi častejšie na kontrolu. Liek [vymyslený názov] je určený na krátkodobú (4-týždňovú) lokálnu liečbu v pošve a jeho vstrebávanie do krvi je nižšie. Preto

je menej pravdepodobné, že ďalej uvedené stavy sa zhoršia alebo vrátia počas liečby liekom [vymyslený názov].

- astma,
- epilepsia,
- cukrovka,
- žlčové kamene,
- vysoký krvný tlak,
- migrény alebo (závažné) bolesti hlavy,
- porucha pečene, napríklad nezhubný nádor pečene,
- rast výstelky maternice mimo maternice (endometrióza) alebo nadmerný rast výstelky maternice v minulosti (endometriálna hyperplázia),
- ochorenie postihujúce ušný bubienok a sluch (otoskleróza),
- ochorenie imunitného systému, ktoré postihuje viac orgánov tela (systémový lupus erythematosus, SLE),
- zvýšené riziko vzniku karcinómu citlivého na estrogén (napríklad keď matka, sestra alebo stará matka mali nádorové ochorenie prsníka),
- zvýšené riziko vytvárania krvných zrazenín (pozri: Krvné zrazeniny v žile (trombóza)),
- fibroidy (tzv. nezhubné nádory, myomatózne uzly) v maternici,
- veľmi vysoká hladina tuku v krvi (triglyceridy),
- zadržiavanie tekutín zapríčinené problémami so srdcom alebo obličkami.

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

Prestaňte používať liek [vymyslený názov] a ihneď vyhľadajte lekára

Ak pri používaní liekov na HSL spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich problémov:

- bolesť hlavy podobná migréne, ktorá sa u vás vyskytla prvý raz,
- zožltnutie pokožky alebo očných bielok (žltáčka). Môžu to byť prejavy ochorenia pečene,
- veľké zvýšenie krvného tlaku (príznaky môžu zahŕňať bolesť hlavy, únavu, závraty),
- ktorýkoľvek zo stavov uvedených v časti: Nepoužívajte liek [vymyslený názov],

ak ste otehotnели,

ak ste spozorovali príznaky krvnej zrazeniny, napríklad:

- bolestivý opuch a začervenanie nôh,
- náhla bolesť v hrudníku,
- ťažkosti pri dýchaní.

Ďalšie informácie sú uvedené v časti: Krvné zrazeniny v žile (trombóza).

Na lieky HSL, ktoré cirkulujú v krvi, sa vzťahujú ďalej uvedené riziká. Nie je známe, ako sa tieto riziká vzťahujú na lokálne podávané lieky, ako je napríklad liek [vymyslený názov].

HSL a rakovina

Nadmerné zhrubnutie výstelky maternice (endometriálna hyperplázia) a rakovina výstelky maternice (endometriálny karcinóm)

Dlhodobé užívanie tabliet HSL, ktoré obsahujú iba estrogény, môže zvýšiť riziko vzniku rakoviny výstelky maternice (endometria). Nie je jasné, či dlhodobé (viac ako jeden rok) alebo opakované používanie lokálnych liekov obsahujúcich estrogény podávaných do pošvy predstavuje podobné riziko.

Ak máte **silné krvácanie alebo špinenie**, zvyčajne nemusíte mať žiadne obavy, mali by ste však navštíviť lekára. Mohlo by to byť prejavom zhrubnutia maternice.

Rakovina prsníka

Z dôkazov vyplýva, že užívanie HSL s estrogénom a progestagénom v kombinácii a možno tiež HSL obsahujúcej iba estrogény zvyšuje riziko rakoviny prsníka. Ďalšie riziko závisí od toho, ako dlho používate HSL. Ďalšie riziko sa prejaví v priebehu niekoľkých rokov. Po zastavení liečby sa však toto riziko vráti k normálu do niekoľkých rokov (zvyčajne do 5 rokov).

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

Porovnanie

Priemerne u 9 až 14 žien z 1 000 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 20 prípadov na 1 000 používateľiek (t. j. ďalšie 4 až 6 prípadov).

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

- jamky v koži,
- zmeny v bradavke,
- akékoľvek hrčky, ktoré sú viditeľné alebo hmatateľné.

Ovariálny karcinóm

Rakovina vaječníkov je zriedkavá. Mierne zvýšené riziko rakoviny vaječníkov bolo hlásené u žien používajúcich HSL najmenej 5 až 10 rokov.

Asi u 2 žien z 1 000 vo veku 50 až 69 rokov, ktoré nepoužívajú HSL, sa v priebehu 5 rokov diagnostikuje rakovina vaječníkov. U žien, ktoré HSL používali 5 rokov, to budú 2 až 3 prípady na 1 000 používateľiek (t. j. až 1 ďalší prípad).

Vplyv HSL na srdce a krvný obeh

Krvné zrazeniny v žile (trombóza)

Riziko vytvárania krvných zrazenín v žilách je asi 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 v žile vytvorí krvná zrazenina, sa zvyšuje s vekom a v prípade, že sa na vás vzťahuje čokoľvek z nasledujúceho. Informujte svojho lekára, ak sa na vás vzťahuje ktorákoľvek z týchto situácií:

- nie ste schopná dlho chodiť kvôli závažnej operácii, úrazu alebo chorobe,
- máte veľkú nadváhu (BMI >30 kg/m²),
- máte akékoľvek problémy so zrážanlivosťou krvi, ktoré si vyžadujú dlhodobú liečbu liekom, ktorý sa používa na prevenciu vytvárania krvných zrazenín,
- ak mal niekedy ktokoľvek z vašich blízkych príbuzných krvnú zrazeninu v nohe, pľúcach alebo inom orgáne,
- máte systémový lupus erythematosus (SLE),
- máte rakovinu.

Prejavy vytvorenia krvnej zrazeniny sú uvedené v časti: Prestaňte používať [vymyslený názov] a ihneď vyhľadajte lekára.

Porovnanie

V prípade žien, ktoré majú 50 rokov a nepoužívajú HSL, sa predpokladá, že počas priemerného obdobia 5 rokov sa vytvorí krvná zrazenina v žile u 4 až 7 žien z 1 000.

V prípade žien, ktoré majú 50 rokov a používajú HSL obsahujúcu estrogén a progestagén v kombinácii počas 5 rokov, to bude 9 až 12 prípadov z 1 000 používateľiek (t. j. ďalších 5 prípadov).

V prípade žien, ktoré majú 50 rokov a ktorým bola odstránená maternica a používajú HSL obsahujúcu iba estrogén počas 5 rokov, to bude 5 až 8 prípadov z 1 000 používateľiek (t. j. 1 ďalší prípad).

Ochorenie srdca (srdcový infarkt)

Nie je k dispozícii žiadny dôkaz, že HSL zabráni srdcovému infarktu.

U žien starších ako 60 rokov, ktoré používajú HSL obsahujúcu estrogén a progestagén, sa s trochu väčšou pravdepodobnosťou vyvinie ochorenie srdca ako u žien, ktoré nepoužívajú HSL.

U žien, ktoré majú odstránenú maternicu a podstupujú liečbu, ktorá obsahuje iba estrogény, nie je zvýšené riziko vzniku ochorenia srdca.

Mozgová mŕtvica

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

Porovnanie

V prípade žien, ktoré majú 50 rokov a nepoužívajú HSL, sa predpokladá, že v období 5 rokov dostane mŕtvicu priemerne 8 žien z 1 000. U žien, ktoré majú 50 rokov a používajú HSL, to bude v priebehu 5 rokov 11 prípadov na 1 000 používateľiek (t. j. 3 ďalšie prípady).

Ďalšie stavy

HSL nezabráni strate pamäti. K dispozícii sú určité dôkazy o vyššom riziku straty pamäti u žien, ktoré začali užívať HSL po dosiahnutí veku 65 rokov. Poradte sa so svojim lekárom.

Poznámka

Cetylstearylalkohol môže zapríčiniť lokálne podráždenie kože (napr. kontaktnú dermatitídu).

Nepoužívajte liek [vymyslený názov] bezprostredne pred sexuálnym stykom alebo ako lubrikant, aby ste predišli možným vedľajším účinkom u vášho partnera.

Buďte zvlášť opatrná pri používaní lieku [vymyslený názov] spolu s latexovými výrobkami (napr. kondómami, pesarmi), pretože liek obsahuje pomocné látky (ďalšie zložky, najmä stearáty), ktoré môžu znížiť funkčnosť takýchto výrobkov, v dôsledku čoho budú menej spoľahlivé.

Ak je vaša koža v pošve veľmi citlivá, buďte opatrná pri zasúvaní aplikátora do vagíny.

Používanie iných liekov

Interakcie lieku [vymyslený názov] s ďalšími liekmi sa neskúmali.

Tehotenstvo a dojčenie

Liek [vymyslený názov] je určený na použitie iba u žien po menopauze. Ak ste otehotneli, prestaňte používať liek [vymyslený názov] a obráťte sa na vášho lekára. Liek [vymyslený názov] sa nemá používať počas dojčenia.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie je známy žiadny vplyv.

3. Ako používať [vymyslený názov]

[Do tejto časti sa má vložiť ďalej uvedený text a existujúci text sa má vypustiť]

Vždy používajte liek [vymyslený názov] presne podľa pokynov uvedených v tejto písomnej informácii pre používateľa. Ak si nie ste niečím istá, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Pokyny týkajúce sa dávkovania, spôsob a dĺžka podávania

Nasledujúce informácie sú dôležité iba v prípade, že lekár vám nepredpísal [vymyslený názov] inak. Vždy musíte dodržiavať pokyny na použitie; v opačnom prípade liek [vymyslený názov] nemusí správne účinkovať.

Ako používať liek [vymyslený názov]

Liek [vymyslený názov] je krém na vaginálne použitie.

Skúsenosti s liečbou žien starších ako 65 rokov sú obmedzené.

Liek [vymyslený názov] môžete začať používať v ktorýkoľvek deň, ktorý vám najlepšie vyhovuje.

Liek [vymyslený názov] sa má aplikovať pomocou aplikátora.

Aplikujte obsah 1 naplneného aplikátora (= 2 g krému) pred spaním. V prvom týždni liečby sa má liek [vymyslený názov] aplikovať každý druhý deň, t. j. v 48-hodinových intervaloch, a potom dvakrát týždenne (udržiavacia dávka). Aplikátor sa má po každom použití umyť teplou vodou. Liečba nemá prekročiť 4 týždne. Nepoužívajte nespotrebovaný liek po dokončení liečebnej kúry.

[Do tejto časti sa vloží text týkajúci sa použitia krému pomocou aplikátora. Táto časť 3. časti nebola počas tohto konania zmenená]

[...]

[Nasledujúci text sa má vložiť za touto časťou: Po použití aplikátor umyte]

V prípade, že aplikátor je poškodený, nepoužívajte ho a informujte o tom výrobcu.

Ako dlho máte pokračovať v používaní lieku [vymyslený názov]?

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

Nie je známe, či predĺžená liečba alebo opakované liečebné kúry spôsobia zhrubnutie výstelky maternice (endometriálnu hyperpláziu) a rakovinu maternice (endometriálny karcinóm). Predĺžená liečba trvajúca dlhšie ako 4 týždne sa preto neodporúča. Ak príznaky vaginálnej atrofie pretrvávajú dlhšie ako 4 týždne, sa majú zvážiť alternatívne terapie. Porozprávajte sa o tom s lekárom.

Ak máte silné krvácanie alebo špinenie, prestaňte používať liek [vymyslený názov]. Zvyčajne nemusíte mať žiadne obavy, mali by ste však navštíviť lekára.

Ak použijete viac lieku [vymyslený názov], ako máte

Ak naraz použijete príliš veľa lieku [vymyslený názov], môžu sa vyskytnúť vedľajšie účinky, napríklad nevoľnosť. Porozprávajte sa o tom s lekárom alebo lekárnikom.

Ak zabudnete použiť liek [vymyslený názov]

Nepoužívajte dvojnásobnú dávku lieku [vymyslený názov], aby ste nahradili vynechanú dávku. Pokračujte v liečbe, ako za normálnych okolností.

Ak prestanete používať liek [vymyslený názov]

Lekár vám vysvetlí účinky zastavenia liečby a kedy prestať liek používať. Povie vám tiež o ďalších možnostiach liečby.

4. Možné vedľajšie účinky

[Do tejto časti sa má vložiť ďalej uvedený text a existujúci text sa má vypustiť]

Tak ako všetky lieky, aj liek [vymyslený názov] môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Na vyjadrenie frekvencie vedľajších účinkov sa používajú nasledujúce kategórie:

Veľmi časté:	vyskytujú sa u viac ako 1 liečenej pacientky z 10
Časté:	vyskytujú sa u 1 až 10 liečených pacientok zo 100
Menej časté:	vyskytujú sa u 1 až 10 liečených pacientok z 1 000
Zriedkavé:	vyskytujú sa u 1 až 10 liečených pacientok zo 10 000
Veľmi zriedkavé:	vyskytujú sa u menej ako 1 liečenej pacientky z 10 000
Neznáme:	frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov

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

Veľmi zriedkavé: alergické reakcie.

Pri perorálnej (pri lieku užívanom ústami) a/alebo transdermálnej (pri lieku, ktorý preniká do tela cez pokožku) estrogénovej liečbe sa môžu vyskytnúť nasledujúce vedľajšie účinky:

- ochorenie žlčníka,
- rôzne kožné poruchy:
 - o zmena zafarbenia pokožky, najmä na tvári alebo krku, známa ako tehotenské fľaky (chloazma),
 - o bolestivé červenasté uzliny na koži (nodózny erytém),
 - o vyrážka so začervenaním v tvare terča 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

Zápal pošvovej sliznice (vaginitída) vrátane infekcie pohlavných orgánov zapríčinennej plesňou, zmeny pohlavnej túžby (libida), poruchy nálady, závrat, bolesť hlavy, migréna, úzkosť, neznášanlivosť kontaktných šošoviek, krvné zrazeniny v žile (trombóza), nevoľnosť, nadúvanie, bolesť brucha, nadmerné ochlpenie (hirsutizmus), svrbenie, vyrážka, opuch

S perorálnou a/alebo transdermálnou estrogénovou liečbou sú spojené nasledujúce nežiaduce udalosti:

- rakovina prsníka,
- nadmerne zhrubnutá výstelka maternice (endometriálna hyperplázia) a nádorové ochorenie maternicovej sliznice,
- 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 po dosiahnutí veku 65 rokov.

Ďalšie informácie o týchto vedľajších účinkoch sú uvedené v časti 2.

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 pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#)*. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

[*For the printed material, please refer to the guidance of the annotated QRD template.]

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

Časť B. - Lieky obsahujúce estradiol 0,005 % w / w / prednizolón 0,4 % w / w

[Existujúce informácie o výrobku sa majú zmeniť (vložením, nahradením alebo vypustením textu podľa potreby) tak, aby sa v nich premietlo schválené znenie, ako sa uvádza ďalej]

I. Súhrn charakteristických vlastností lieku

Časť 4.1 - Terapeutické indikácie

[Znenie indikácie sa má vypustiť a na toto miesto sa má vložiť ďalej uvedený text]

Na úvodnú krátkodobú vonkajšiu liečbu akútnych miernych zápalových kožných ochorení s pálením, svrbením v oblasti vonkajších genitálií u žien po menopauze, na ktoré sú indikované slabo pôsobiace kortikosteroidy a estradiol.

Časť 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

[Má sa vložiť ďalej uvedený text a nahradiť ním existujúci text v príslušnom odseku]

Liek [vymyslený názov] (približne 1 cm krému) sa aplikuje pomocou prstov v tenkej vrstve raz denne na postihnuté oblasti kože vonkajších genitálií ženy a potom sa jemne votrie.

Maximálna dávka je jedna aplikácia raz denne.

Liek [vymyslený názov] sa nemá aplikovať intravaginálne ani na iné časti vnútornej genitálnej oblasti.

Liek [vymyslený názov] sa vo väčšine prípadov používa 2 – 3 týždne. Aplikácia dlhšia ako 4 týždne sa neodporúča vzhľadom na možnú systémovú expozíciu estradiolu počas liečby. Vzhľadom na obsah kortikosteroidu prednizolónu v lieku [vymyslený názov] sa pri predĺženom používaní môže vyskytnúť kožná atrofia, čo by ešte zvýšilo systémovú expozíciu estradiolu.

[Z tejto časti sa má vypustiť ďalej uvedený text]

Váš lekár rozhodne o trvaní liečby a či je potrebná ďalšia liečba krémom bez kortikosteroidov, s vysokou dávkou estradiolu alebo krémom bez liečiv.

[Do tejto časti sa má vložiť ďalej uvedený text.]

Liek [vymyslený názov] sa nemá používať u detí alebo dospelých.

Časť 4.3 Kontraindikácie

[V tejto časti sa má uviesť celý nasledujúci text]

Liek [vymyslený názov] sa nemá používať v týchto prípadoch:

- známa precitlivosť na estradiol, prednizolón, cetylstearylalkohol alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok lieku [vymyslený názov],
- známe benígne alebo malígne tumory závislé od estrogénov, napr. uterinný leiomyóm, endometriálny karcinóm, alebo podozrenie na tieto ochorenia,
- anamnéza malígnych tumorov, ktoré sú závislé od estrogénov,
- nešpecifikované genitálne krvácanie,
- neliečená endometriálna hyperplázia,
- kožné ochorenia vonkajšej genitálnej oblasti zapríčinené bakteriálnou, plesňovou alebo vírusovou infekciou.

Časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

[Do tejto časti sa má vložiť ďalej uvedený text. V súlade s tým sa musí zmeniť existujúci príslušný text]

Liečba liekom [vymyslený názov] sa má poskytovať iba spolu s klinickým monitorovaním. Ak sa vyskytne neočakávané genitálne krvácanie, liečba sa má zastaviť, pričom sa má preskúmať dôvod krvácania, čo môže zahŕňať vaginálne ultrazvukové vyšetrenie a endometriálnu biopsiu na vylúčenie endometriálnej hyperplázie alebo malignity.

Stimulácia estrogénmi bez gestagénu môže viesť k premalígnej transformácii v reziduálnych fokusoch endometriózy. Pri použití tohto lieku u žien, ktoré podstúpili hysterektómiu pre endometriózu sa preto odporúča opatrnosť, najmä ak je známe, že majú reziduálnu endometriózu.

[Z tejto časti sa má vypustiť ďalej uvedený text]

Liek [vymyslený názov] sa musí používať mimoriadne obozretne, po dôkladnom klinickom vyhodnotení rizík a prínosov v nasledujúcich prípadoch:

- anamnéza malígnych tumorov, ktoré sú závislé od estrogénov,
- tumory maternice (leiomyóm, uterinný myóm).

Liek [vymyslený názov] sa môže používať počas predĺženého obdobia na rozsiahle oblasti iba v prípade, že sa postupuje mimoriadne opatrne, a po dôkladnom klinickom vyhodnotení rizík a prínosov, v prípadoch:

- endometriózy.

[Do tejto časti sa má vložiť ďalej uvedený text. V súlade s tým sa musí zmeniť existujúci príslušný text]

Liek [vymyslený názov] sa nemá používať bezprostredne pred sexuálnym stykom alebo ako lubrikant.

[Z tejto časti sa má vypustiť ďalej uvedený text]

S ohľadom na možné systémové účinky sa počas predĺženého používania vyžaduje opatrnosť. Liek [vymyslený názov] sa nesmie používať u detí alebo dospelých.

Časť 4.5 Liekové a iné interakcie

[Do tejto časti sa má vložiť ďalej uvedený text.]

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

[Z tejto časti sa má vypustiť ďalej uvedený text]

Nie sú známe.

4.8 Nežiaduce účinky

[Do tejto časti sa má vložiť ďalej uvedený text. V súlade s tým sa musí zmeniť existujúci príslušný text]

S ohľadom na možné systémové vedľajšie účinky a atrofiu kože sa vyžaduje opatrnosť. Predĺžené používanie (>4 týždne) sa preto neodporúča.

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 podráždenie kože (napr. pálenie, erytém)	Kožná reakcia z precitlivenosti (alergický kontaktný ekzém)
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Špinenie	

[...]

[Do tejto časti sa má vložiť ďalej uvedený text.]

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 prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#)***.

[*For the printed material, please refer to the guidance of the annotated QRD template.]

Časť 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

[...]

Estradiol

[Do tejto časti sa má vložiť ďalej uvedený text. V súlade s tým sa musí zmeniť existujúci príslušný text]

Liek [vymyslený názov] obsahuje liečivo 17 β -estradiol (0,005 %). Estradiol je najsilnejší prirodzený estrogén, ktorý pôsobí intracelulárne.

[Z tejto časti sa má vypustiť celý ďalej uvedený text]

Vyššie koncentrácie estradiolu majú tiež charakteristické účinky na kožu a jeho typické hormonálne účinky sa prejavujú počas reprodukčného obdobia. V množstve približne $\geq 0,01$ % pri lokálnom alebo systémovom podávaní estradiol rozširuje kapilárne cievy a podporuje celkovú perfúziu krvi. Estrogény stimulujú proliferáciu epiteliálnych buniek v genitálnej oblasti a močovom trakte a zvyšujú tiež syntézu kolagénu v koži.

Estradiol, podobne ako ďalšie steroidné hormóny, po systémovom podaní pôsobí priamo na genetickú informáciu (DNA) prostredníctvom konkrétnych receptorov. Estradiol ovplyvňuje transkripciu (syntézu RNA), a preto stimuluje syntézu konkrétnych proteínov. Estradiol má tiež rýchle negenómové účinky (transdukcia signálov).

[...]

Prednizolón

[Do tejto časti sa má vložiť ďalej uvedený text. V súlade s tým sa musí zmeniť existujúci príslušný text]

Podľa aktuálneho štandardného klasifikačného systému pre topické kortikosteroidy, t. j. slabý (I), stredne silný (II), silný (III) a veľmi silný (IV), prednizolón, ktorý je veľmi podobný prirodzenému hydrokortizónu (= kortizolu), patrí do prvej skupiny. Prednizolón je preto mimoriadne vhodný na liečbu zápalových dermatóz v problematických oblastiach, pretože má mierne protizápalové, protialergické a antipruritické vlastnosti.

Časť 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Estradiol

[Do tejto časti sa má vložiť ďalej uvedený text. V súlade s tým sa musí zmeniť existujúci príslušný text]

Neuskutočnili sa žiadne štúdie skúmajúce kožnú absorpciu estradiolu vo vonkajšej genitálnej oblasti žien z lieku [vymyslený názov].

[...]

II. Písomná informácia pre používateľa

[Existujúce informácie o výrobku sa majú zmeniť (vložením, nahradením alebo vypustením textu podľa potreby) tak, aby sa v nich premietlo schválené znenie, ako sa uvádza ďalej]

1. ČO JE LIEK [vymyslený názov] A NA ČO SA POUŽÍVA

Liek [vymyslený názov] je liek, ktorý obsahuje estradiol a prednizolón.

Terapeutické indikácie (oblasti použitia):

[Znenie indikácie sa má vypustiť a na toto miesto sa má vložiť ďalej uvedený text]

Na úvodnú krátkodobú vonkajšiu liečbu akútnych miernych kožných zápalových ochorení s pálením, svrbením vo vonkajšej genitálnej oblasti u žien po menopauze, na ktoré sú určené slabo pôsobiace kortikosteroidy a estradiol.

[Ďalej uvedený text sa má vypustiť]

Krém [vymyslený názov] sa používa u žien na liečbu porúch spojených so zmenšením alebo oslabením tkaniva vonkajších pohlavných orgánov (vulvára atrofia) zapríčinených nedostatkom estrogénov a na ochorenie lichen sclerosus (dlhodobé príznaky svrbenia kože) na vonkajších genitáliách.

2. ČO POTREBUJETE VEDIEŤ PREDTÝM, AKO POUŽIJETE LIEK [vymyslený názov]

Nepoužívajte liek [vymyslený názov]

[V tejto časti sa má uviesť iba celý nasledujúci text]

- ak je známe, že ste alergická (precitlivená) na estradiol, prednizolón, cetylstearylalkohol alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek lieku [vymyslený názov],
- ak máte benígny alebo nezhubný nádor, ktorý je citlivý na estrogény, ako sú napríklad fibroidy (tzv. nezhubné nádory, myomatózne uzly) v maternici alebo nádorové ochorenie výstelky maternice, alebo ak máte podozrenie na niektoré z týchto ochorení,
- ak ste niekedy mali malígne tumory, ktoré sú citlivé na estrogény,
- ak máte nevysvetlené krvácanie z pošvy,
- ak máte neliečenú endometriálnu hyperpláziu (t. j. zhrubnutie výstelky maternice),
- ak máte kožné ochorenia vo vonkajšej genitálnej oblasti zapríčinené bakteriálnou, plesňovou alebo vírusovou infekciou.

Buďte zvlášť opatrná pri používaní lieku [vymyslený názov]

[Do tejto časti sa má vložiť ďalej uvedený text. V súlade s tým sa musí zmeniť existujúci príslušný text]

- Liek [vymyslený názov] používajte iba pod lekársnym dohľadom. Ak sa u vás vyskytne neočakávané krvácanie z pohlavných orgánov, musíte prestať používať liek [vymyslený názov] a vyhľadať lekára,
- ak trpíte alebo ste trpeli endometriózou a podstúpili ste hysterektómiu (odstránenie maternice),
- keď používate liek [vymyslený názov] súčasne s latexovými výrobkami (napr. kondómami, pesarmi). Tento liek obsahuje neúčinné zložky (najmä stearáty), ktoré môžu znížiť funkčnosť týchto výrobkov, v dôsledku čoho budú menej spoľahlivé,
- nepoužívajte liek [vymyslený názov] bezprostredne pred sexuálnym stykom alebo ako lubrikant.

[Ďalej uvedený text sa má vypustiť]

Počas predĺženého používania si všimajte možné systémové účinky (ktoré postihujú celé telo).

Liek [vymyslený názov] sa nesmie používať u detí alebo dospelých.

[...]

3. AKO POUŽÍVAŤ LIEK [vymyslený názov]

[...]

[Do tejto časti sa má vložiť ďalej uvedený text. V súlade s tým sa musí zmeniť existujúci príslušný text]

Liek [vymyslený názov] sa aplikuje pomocou prstov v tenkej vrstve (prúžok masti dlhý asi 1 cm) na postihnuté oblasti kože vonkajších pohlavných orgánov ženy raz denne a potom sa jemne votrie. Liek [vymyslený názov] sa nemá aplikovať intravaginálne (do pošvy) ani na iné časti vnútornej oblasti pohlavných orgánov.

Maximálna dávka je jedna aplikácia raz denne.

Liek [vymyslený názov] sa vo väčšine prípadov používa 2 – 3 týždne. Používanie dlhšie ako 4 týždne sa neodporúča.

[Ďalej uvedený text sa má vypustiť]

Váš lekár rozhodne, ako dlho máte používať krém a či je potrebná ďalšia liečba krémom bez kortikosteroidov, ale s vysokou dávkou estradiolu alebo krémom bez liečiv.

[Má sa vložiť ďalej uvedený text]

Liek [vymyslený názov] sa nemá používať u detí alebo dospelých.

[...]

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

[...]

[Ďalej uvedený text sa má vypustiť]

Pri predĺženom používaní (dlhšie ako 4 týždne) by ste si mali všimnúť možné systémové vedľajšie účinky (napr. bolesť v hrudníku) a atrofiu kože.

[...]

[Má sa vložiť ďalej uvedený text]

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 pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#)*. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

[*For the printed material, please refer to the guidance of the annotated QRD template.]