

Приложение III

Изменения в съответните точки на кратката характеристика на продукта и листовките

Забележка:

Промените в съответните точки на кратката характеристика на продукта и листовката са резултат от процедурата по сезиране.

Продуктовата информация може да бъде актуализирана впоследствие от компетентните власти на държавите членки съответно при съгласуване с референтната държава членка, в съответствие с процедурите, определени в глава 4 от дял III на Директива 2001/83/ЕО.

Част А. - лекарствени продукти, съдържащи 0,01% т./т. естрадиол за локално приложение (съгласно Приложение I)

[Съществуващата продуктова информация се изменя (съответно чрез включване, замяна или изтриване на текста), за да се отрази съгласуваният текст, както е показано по-долу]

I. Кратка характеристика на продукта

Точка 4.1 - Терапевтични показания

[Текстът на показанието трябва да се изтрие, а на негово място да се включи текстът по-долу]

Лечение на вагинална атрофия поради естрогенен дефицит при жени в постменопауза.

Точка 4.2 Дозировка и начин на приложение

[Текстът по-долу трябва да се включи чрез замяна на съществуващия в тази точка текст]

За започване и възобновяване на лечението на постменопаузалните симптоми трябва да се прилага най-ниската ефективна доза за най-краткия период от време (вж. също точка 4.4).

Път на въвеждане: крем за вагинално приложение

[Свободно избрано име] трябва да се прилага с апликатор.

Една доза, пълен апликатор (= 2 g крем), се прилага преди лягане. През първата седмица на лечението [свободно избрано име] трябва да се прилага през ден, т.е. на 48-часови интервали, а след това два пъти седмично (поддържаща доза). Апликаторът трябва да се почиства с топла вода всеки път след употреба.

Лечението може да започне във всеки удобен ден.

Максималната продължителност на лечението е 4 седмици.

Безопасността за ендометриума при продължително лечение и многократни курсове на лечение не е известна. Като се има предвид, че по време на лечението с [свободно избрано име] настъпва системна експозиция, не се препоръчва продължително лечение

над 4 седмици. Ако след 4 седмици симптомите продължават, трябва да се обмислят други начини на лечение.

При поява на неочаквано кървене, лечението с [свободно избрано име] трябва да се спре до изясняване на причината (вж. точка 4.4 относно безопасността за ендометриума).

Ако пациентката е пропуснала доза, тя трябва да се приложи възможно най-скоро. Прилагането на двойна доза трябва да се избягва.

Опитът при лечение на жени на възраст над 65 години е ограничен.

Точка 4.3 Противопоказания

[Текстът по-долу трябва да се включи чрез замяна на съществуващия в тази точка текст]

[Свободно избрано име] не трябва да се използва в следните случаи:

- установен, прекаран или подозиран рак на гърдата
- установени или подозирани естроген-зависими злокачествени тумори (напр. рак на ендометриума)
- недиагностицирано генитално кървене
- нелекувана ендометриална хиперплазия
- прекаран или настоящ венозен тромбемболизъм (тромбоза на дълбоките вени, белодробен емболизъм)
- установени тромбофилни нарушения (напр. дефицит на протеин С, дефицит на протеин S или антитромбинов дефицит, вж. точка 4.4)
- активна или прекарана наскоро артериална тромбоемболична болест (напр. стенокардия, инфаркт на миокарда)
- остро чернодробно заболяване или анамнеза за чернодробно заболяване, при което чернодробните функционални показатели не са се нормализирали
- установена свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества
- порфирия.

Точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

[Настоящият текст в тази точка трябва да се изтрие и да се замени с текста по-долу]

За лечение на постменопаузални симптоми ХЗТ трябва да бъде започната само при симптоми, които повлияват негативно качеството на живот. Във всички случаи най-

малко веднъж годишно трябва да се прави внимателна преценка на рисковете и ползите и ХЗТ да се продължи само ако ползата надвишава риска.

[Свободно избрано име] не трябва да се прилага при пациентки, които са лекувани със системна хормонозаместителна терапия (ХЗТ).

По време на лечението с [свободно избрано име], след всяко приложение плазмените нива на естрадиол временно надвишават физиологичния диапазон при жени в постменопауза. Поради това, от съображения за безопасност, максималната продължителност на лечението е ограничена до 4 седмици. Изисква се внимание за възможни системни ефекти.

Медицински преглед/проследяване

Преди започване или при възобновяване на хормоналната терапия трябва да се смене пълна лична и фамилна анамнеза. Резултатите от физикалния преглед (включително на таза и млечните жлези) трябва да се интерпретират съобразно анамнезата, както и противопоказанията и предпазните мерки при употреба. По време на лечението е препоръчително да се извършват периодични прегледи, като честотата и естеството им се определят индивидуално за всяка жена. Жените трябва да бъдат съветвани за кои промени в гърдите е необходимо да съобщават на своя лекар или медицинска сестра. Трябва да се направят изследвания, включително подходящи образни изследвания, например мамография, според възприетите понастоящем скринингови практики, съобразени с клиничните нужди на пациентката.

Фармакокинетичният профил на [свободно избрано име] показва, че по време на лечението е налице системна абсорбция на естрадиол в концентрации, които водят до временно повишение на нивата му при жени в постменопауза (вж. точка 5.2). Тъй като обаче е продукт за ХЗТ, трябва да се има предвид следното:

Състояния, при които е необходимо наблюдение

Пациентката трябва да се наблюдава внимателно, ако някое от състоянията, изброени по-долу, съществува в момента, възникнало е в миналото и/или се е засилило по време на бременност или предишна хормонална терапия. Трябва да се има предвид, че тези състояния могат да се възобновят или да се влошат по време на лечението с естроген, а именно:

- лейомиома (фиброиди на матката) или ендометриоза
- рискови фактори за тромбоемболични нарушения (вж. по-долу)
- рискови фактори за естроген-зависими тумори, напр. наследственост по първа линия за рак на гърдата
- хипертония
- чернодробни нарушения (напр. аденом на черния дроб)
- захарен диабет със или без засягане на кръвоносните съдове
- холелитиаза

- мигрена или (силно) главоболие
- системен лупус еритематодес
- анамнестични данни за хиперплазия на ендометриума (вж. по-долу)
- епилепсия
- астма
- отосклероза

По време на лечението с [свободно избрано име], след всяко приложение плазмените нива на естрадиол се повишават над физиологичните при жени в постменопауза. Поради това, от съображения за безопасност, максималната продължителност на лечението е ограничена до 4 седмици. Изисква се внимание за възможни системни ефекти.

[Свободно избрано име] не трябва да се прилага при пациентки, които са лекувани със системна хормонозаместителна терапия (ХЗТ).

Причини за незабавно спиране на терапията

Терапията трябва да се прекрати, ако се открие противопоказание и в следните случаи:

- жълтеница или влошаване на чернодробната функция
- значително повишаване на кръвното налягане
- новопоявило се мигреноподобно главоболие
- бременност

Хиперплазия и рак на ендометриума

Преди започване на лечението с [свободно избрано име], жени с интактна матка и необичайно кървене с неизвестна етиология или жени с интактна матка, лекувани в миналото с естрогени като самостоятелно лечение, трябва да се изследват особено внимателно с оглед изключване на хиперстимулация на ендометриума/малигнен ендометриален процес.

При жени с интактна матка самостоятелният прием на естрогени за продължителни периоди увеличава риска от ендометриална хиперплазия и поява на карцином. В зависимост както от продължителността на лечението, така и от дозата естроген съобщеното увеличение на риска от рак на ендометриума варира от 2 до 12 пъти при жени, които прилагат ХЗТ с лекарствени продукти за системно приложение, съдържащи само естроген, в сравнение с жените, които не прилагат ХЗТ. След спиране на лечението рискът остава повишен в продължение на поне 10 години.

Безопасността за ендометриума при продължителна (над една година) или многократна употреба на локален естроген, прилаган вагинално, не е изяснена. Поради това, преди да се повтори един 4-седмичен курс на лечение с [свободно избрано име], лечението трябва да се преразгледа, като се обърне специално внимание на симптоми на хиперплазия на ендометриума или поява на карцином.

Ако се появи кървене или зацапване в който и да е момент от терапията, трябва да се потърси причината, което може да наложи биопсия на ендометриума, за да се изключи малигнен ендометриален процес.

Жената трябва да се посъветва да се свърже със своя лекар, в случай че се появи кървене или зацапване по време на лечението с [свободно избрано име],.

Самостоятелната естрогенна стимулация може да доведе до преканцерозни състояния или злокачествени промени в остатъчните огнища на ендометриоза. Поради това при жени, претърпели хистеректомия поради ендометриоза, особено жени с установена остатъчна ендометриоза, се препоръчва повишено внимание при употребата на този продукт.

Оценките на риска са изготвени въз основа на системна експозиция (ХЗТ) и не е известно доколко се отнасят за локалното лечение.

Рак на гърдата

Общите данни предполагат повишен риск от развитие на рак на гърдата при жени, приемащи комбинацията естроген-прогестаген, а вероятно и ХЗТ с лекарствени продукти, съдържащи само естроген, който зависи от продължителността на приема на ХЗТ.

При изпитването WHI („Инициатива за здравето на жената“) не е установено повишение на риска от развитие на рак на гърдата при хистеректомирани жени, които прилагат ХЗТ само с естроген. Най-често в наблюдационните проучвания се съобщава за леко повишение на риска от рак на гърдата, който е значително по-нисък, отколкото установения при жени, които използват комбинации естроген-прогестаген.

Повишеният риск става явен в рамките на няколко години употреба, но се връща до изходно ниво в рамките на няколко (най-много пет) години след спиране на лечението.

Връзката между риска от развитие на рак на гърдата и терапията с локален естроген, прилаган вагинално, не е изяснена.

ХЗТ, особено комбинираната естроген-прогестаген терапия, повишава плътността на маммографските изображения, което може да повлияе неблагоприятно радиологичното откриване на рака на гърдата.

Оценките на риска са изготвени въз основа на системна експозиция (ХЗТ) и не е известно доколко се отнасят за локалното лечение.

Рак на яйчника

Ракът на яйчника е много по-рядък от рака на гърдата. Смята се, че продължителната употреба (най-малко 5-10 години) на лекарствени продукти за ХЗТ, съдържащи само естроген, е свързан с леко повишен риск от рак на яйчника. Някои проучвания, включително изпитването WHI, показват, че продължителната употреба на комбинирани ХЗТ може да има подобен или малко по-нисък риск (вж. точка 4.8).

Връзката между риска от развитие на рак на яйчника и терапията с локален естроген, прилаган вагинално, не е изяснена.

Оценките на риска са изготвени въз основа на системна експозиция (ХЗТ) и не е известно доколко се отнасят за локалното лечение.

Венозен тромбоемболизъм

ХЗТ е свързана с 1,3-3 пъти по-висок риск от развитие на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ), т.е. тромбоза на дълбоките вени или белодробен емболизъм. Вероятността за поява на това усложнение е по-голяма през първата година на лечение с ХЗТ, отколкото по-късно.

Пациентки с установени тромбофилни състояния са с повишен риск от развитие на ВТЕ и ХЗТ може да допринесе за увеличаване на този риск. Затова ХЗТ е противопоказана при тези пациентки (вж. точка 4.3).

Общопризнатите рискови фактори за ВТЕ включват употреба на естрогени, напреднала възраст, голяма хирургична операция, затлъстяване вследствие на продължителна имобилизация ($\text{ИТМ} > 30 \text{ kg/m}^2$), бременност/послеродов период, системен лупус еритематодес (СЛЕ) и рак. Няма постигнат консенсус дали варикозните вени допринасят за развитието на ВТЕ.

Връзката между риска от развитие на венозен тромбоемболизъм и терапията с локален естроген, прилаган вагинално, не е изяснена.

При всички пациенти в постоперативен период трябва да се обмислят мерки за профилактика на ВТЕ след хирургичната намеса. В случай на планова операция, която трябва да бъде последвана от продължителна имобилизация, се препоръчва временно спиране на ХЗТ, 4 до 6 седмици по-рано. Лечението не трябва да се възобновява, докато жената не е напълно раздвижена.

При жени без лична анамнеза за ВТЕ, но с наличие на роднина по първа линия с анамнеза за тромбоза в млада възраст, може да се предложи скрининг след внимателно консултиране по отношение на неговите ограничения (чрез скрининг се идентифицират само част от тромбофилните дефекти).

Ако се идентифицира тромбофилен дефект, който се свързва с тромбоза при членове на семейството или ако дефектът е „тежък“ (напр. дефицит на антитромбин, дефицит на протеин S или дефицит на протеин C, или комбинация от дефекти) ХЗТ е противопоказана.

При жени, които вече са на постоянно антикоагулантно лечение, е необходима внимателна преценка на съотношението полза/риск от употребата на ХЗТ.

Ако ВТЕ се развие след започване на терапията, приемът на лекарството трябва да се спре. Пациентките трябва да бъдат посъветвани веднага да се свържат със своя лекар, ако забележат наличието на потенциален тромбоемболичен симптом (напр. болезнен оток на крака, внезапна болка в гърдите, задух).

Оценките на риска са изготвени въз основа на системна експозиция (ХЗТ) и не е известно доколко се отнасят за локалното лечение.

Ишемична болест на сърцето (ИБС)

Няма доказателства от рандомизирани контролирани изпитвания за предпазване от инфаркт на миокарда при жени със или без съществуваща ИБС, които са получили комбинирана терапия с естроген-прогестаген или лечение само с естроген.

Данни от рандомизирани контролирани изпитвания показват, че рискът от ИБС при хистеректомирани жени, прилагащи само терапия с естроген, не е повишен.

Оценките на риска са изготвени въз основа на системна експозиция (ХЗТ) и не е известно доколко се отнасят за локалното лечение.

Исхемичен инсулт

Комбинираната терапия естроген-прогестаген и самостоятелната терапия с естроген са свързани с до 1,5 пъти увеличение на риска от исхемичен инсулт. Относителният риск не се променя с възрастта или времето след настъпване на менопауза. Тъй като основният риск от инсулт е силно зависим от възрастта, общият риск от инсулт при жени, които прилагат ХЗТ, нараства с възрастта.

Връзката между риска от исхемичен инсулт и терапията с ниска доза локален естроген, прилаган вагинално, не е изяснена.

Оценките на риска са изготвени въз основа на системна експозиция (ХЗТ) и не е известно доколко се отнасят за локалното лечение.

Други състояния

Тъй като естрогените могат да предизвикат задържане на течности, пациентките с нарушена сърдечна или бъбречна функция трябва да бъдат внимателно проследявани.

Жени с предшестваща хипертриглицеридемия трябва да бъдат наблюдавани внимателно по време на заместителната терапия с естроген или на хормонозаместителната терапия, тъй като във връзка с терапията с естроген при такова състояние са наблюдавани редки случаи на значително повишение на плазмените триглицериди, водещо до панкреатит.

Връзката между предшестваща хипертриглицеридемия и терапията с ниски дози локален естроген, прилаган вагинално, не е известна.

Естрогените увеличават тироксин-свързващия глобулин (ТВГ), което води до повишаване на циркулиращия общ тиреоиден хормон (измерен чрез протеин-свързан йод (РВІ)), нивата на Т4 (чрез колонен или радиоимунологичен анализ) или нивата на Т3 (чрез радиоимунологичен анализ). Поглъщането на Т3 от смолата е намалено в резултат на увеличения ТВГ. Нивата на свободните Т4 и Т3 не се променят. В серума могат да се повишат и нивата на други свързващи протеини, например кортикоидсвързващия глобулин (СВГ), глобулина, свързващ половите хормони (SHBG), което води до съответно увеличение на циркулиращите кортикостероиди и полови стероиди. Концентрациите на свободните или биологично активни хормони са непроменени. Други плазмени протеини могат да бъдат увеличени (ангиотензиноген/ренин субстрат, алфа-І-антитрипсин и церулоплазмин).

ХЗТ не подобрява когнитивната функция. Има някои доказателства от изпитването WHI за повишен риск от възможна деменция при жени, които след 65-годишна възраст са започнали да приемат комбинирана ХЗТ или ХЗТ само с естроген .

В редки случаи доброкачествени, а в още по-редки случаи злокачествени тумори на черния дроб, водещи до изолирани случаи на животозастрашаващи интраабдоминални кръвоизливи, са наблюдавани след употреба на хормонални вещества като тези, съдържащи се в [свободно избрано име]. Ако се появят тежки оплаквания от горната част на корема, увеличение на черния дроб или признаци на интраабдоминална хеморагия, при диференциалната диагноза трябва да се има предвид тумор на черния дроб.

Забележка:

Апликаторът за интравагинално приложение може да предизвика незначителна локална травма, особено при жени с тежка вагинална атрофия.

[Свободно избрано име] не трябва да се прилага непосредствено преди полов акт или като лубрикант, за да се избегнат възможни нежелани реакции при партньора.

Съвместното приложение на [свободно избрано име] с латексови продукти (напр. презервативи, диафрагми) може да намали функционалността на тези продукти, като по този начин ги прави по-малко надеждни, тъй като [свободно избрано име] съдържа помощни вещества (други съставки, особено стеарати).

Цетилстеариловият алкохол може да предизвика локално дразнене на кожата (напр. контактен дерматит).

Точка 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

[Настоящият текст в тази точка трябва да се изтрие и да се замени с текста по-долу]

Взаимодействията на [свободно избрано име] с други лекарствени продукти не са изследвани.

Метаболизмът на естрогените обаче може да се ускори при съвместно приложение с вещества, за които е известно, че индуцират лекарство-метаболизиращите ензими, особено цитохром Р450 ензимите, като антиконвулсанти (напр. фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин) и антиинфекциозни средства (напр. рифампицин, рифабутин, невирапин, ефавиренц).

Въпреки че са известни като силни инхибитори, когато се прилагат съвместно със стероидни хормони, ритонавир и нелфинавир се проявяват като индуктори. Препарати от растителен произход, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum Perforatum*), могат да индуцират метаболизма на естрогените.

В клиничен аспект увеличеният метаболизъм на естрогените може да доведе до намален ефект и промени в профила на маточното кървене.

Точка 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

[Текстът по-долу трябва да се включи в тази точка, а съществуващият текст да се изтрие]

Бременност

[Свободно избрано име] не е показан по време на бременност. Ако по време на лечение с [свободно избрано име] настъпи бременност, лечението трябва веднага да се прекрати. Резултатите от повечето епидемиологични проучвания досега, свързани с непреднамерена експозиция на плода на естрогени, не показват тератогенен или фетотоксичен ефект.

Кърмене

[Свободно избрано име] не трябва да се прилага по време на кърмене.

Точка 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

[Текстът по-долу трябва да се включи в тази точка, а съществуващият текст да се изтрие]

Малка е вероятността [свободно избрано име] да има ефект върху вниманието и координацията.

Точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции

[Текстът по-долу трябва да се включи в тази точка, а съществуващият текст да се изтрие]

Постмаркетингов опит

Съобщени са следните нежелани реакции, свързани с [свободно избрано име]:

Системо- органен клас (MedDRA)	Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Много редки ($< 1/10\ 000$)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Преходни, леко локално дразнене (напр. сърбеж, парене). Незначителен секрет	Кожна реакция на свръхчувствителност (алергична контактна екзема)

Следните нежелани реакции са свързани с перорална и/или трансдермална терапия с естроген (ефекти на класа):

Системо-органен клас	Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$ ($\geq 1\%$ и $< 10\%$)	Нечести $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ и $< 1\%$)
Инфекции и инфестации		Вагинит, включително вагинална кандидоза
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност

Психични нарушения	Депресия	Промени в либидото, промени в настроението
Нарушения на нервната система		Замаяност, главоболие, мигрена, безпокойство
Нарушения на очите		Непоносимост към контактни лещи
Съдови нарушения		Венозна тромбоза, белодробна емболия
Стомашно-чревни нарушения		Гадене, подуване на корема, коремна болка
Хепатобилиарни нарушения		Болест на жлъчния мехур
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алоpecia	Хлоазма/мелазма, прекомерно окосмяване, сърбеж, обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите	Артралгия, крампи на краката	
Нарушения на репродуктивната система и гърдата	Необичайно маточно кървене (пробивно кървене/зацапване), болка в гърдите, чувствителност на гърдите, уголемяване на гърдите, секрция от гърдите, бяло течение	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Оток
Изследвания	Промени в теглото (увеличение или намаление), повишение на триглицеридите	

Риск от рак на гърдата

Оценките на риска са изготвени въз основа на системна експозиция (ХЗТ) и не е известно доколко се отнасят за локалното лечение.

- Съобщен е до 2 пъти по-висок риск от рак на гърдата при жени, приемащи комбинирана терапия с естроген-прогестоген за повече от 5 години.
- Повишеният риск при жени, приемащи терапия само с естроген, е значително по-нисък от риска, наблюдаван при жени, приемащи комбинирана терапия с естроген-прогестоген.
- Степента на риска зависи от продължителността на употреба (вж. точка 4.4).
- Представени са резултатите от най-голямото рандомизирано, плацебо-контролирано изпитване (проучване WHI) и най-голямото епидемиологично проучване (MWS).

Проучване Million Women Study („Проучване на милион жени“) – Оценен допълнителен риск от рак на гърдата след 5-годишна употреба

Възрастова група (години)	Допълнителни случаи на 1000 жени, употребяващи ХЗТ в продължение на 5 години*	Съотношение на рисковете	Допълнителни случаи на 1000 жени, употребяващи ХЗТ 5 години (95% ДИ)
		ХЗТ само с естроген	
50 – 65	9 – 12	1,2	1 – 2 (0 – 3)
		Комбинирана естроген-прогестоген ХЗТ	
50 – 65	9 – 12	1,7	6 (5 – 7)
* Вzeti от честотата на изходно ниво в развитите страни. # Общо съотношение на рисковете. Съотношението на рисковете не е константа величина, а нараства с увеличаване продължителността на употреба Забележка: Тъй като фоновата честота на рак на гърдата се различава в страните от ЕС, броят на допълнителните случаи на рак на гърдата също се променя пропорционално.			

Проучвания US WHI – допълнителен риск от рак на гърдата след 5-годишна употреба

Възрастова група (години)	Честота на 1000 жени в плацебо рамо в продължение на 5 години*	Съотношение на рисковете и 95% ДИ	Допълнителни случаи на 1000 жени, употребяващи ХЗТ 5 години (95% ДИ)
		СЕЕ (конюгирани конски естрогени) естроген самостоятелно	
50 – 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
		СЕЕ+МРА естроген и прогестоген §	
50 – 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

* Проучване WHI при жени с отстранена матка, при които не е установено увеличение на риска от рак на гърдата.

§ Когато анализът е ограничен до жени, които не са прилагали ХЗТ преди проучването, не е наблюдавано видимо повишение на риска през първите 5 години от лечението: след 5 години рискът е по-висок, отколкото при жените, които не прилагат ХЗТ

Хиперплазия и рак на ендометриума

При жени с интактна матка самостоятелният прием на естрогени за продължителни периоди увеличава риска от ендометриална хиперплазия и поява на карцином. Вижте точка 4.2 и 4.4.

Рак на яйчника

Оценките на риска са изготвени въз основа на системна експозиция (ХЗТ) и не е известно доколко се отнасят за локалното лечение.

Смята се, че дългосрочното прилагане на ХЗТ само с естроген, и на комбинирана ХЗТ с естроген-прогестоген е свързан с леко повишен риск от рак на яйчника. В проучването Million Women Study прилагането на ХЗТ в продължение на 5 години води до 1 допълнителен случай на 2500 жени, приемащи ХЗТ.

Риск от венозен тромбоемболизъм

Оценките на риска са изготвени въз основа на системна експозиция (ХЗТ) и не е известно доколко се отнасят за локалното лечение.

ХЗТ е свързана с 1,3-3 пъти по-висок относителен риск от развитие на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ), т.е. тромбоза на дълбоките вени или белодробен емболизъм. Появата на такова събитие е по-вероятна през първата година на прилагане на ХТ (вж. точка 4.4). По-долу са представени резултатите от проучванията WHI:

Проучвания WHI – Допълнителен риск от ВТЕ при употреба в продължение на 5 години

Възрастова група (години)	Честота на 1000 жени в плацебо рамо в продължение на 5 години	Съотношение на рисковете и 95% ДИ	Допълнителни случаи на 1000 жени, прилагащи ХЗТ
Само перорален естроген*			
50 – 59	7	1.2 (0.6 – 2.4)	1 (-3 – 10)
Перорална комбинация естроген-прогестоген			
50 – 59	4	2.3 (1.2 – 4.3)	5 (1 – 13)

* Проучване при жени с отстранена матка

Риск от исхемична болест на сърцето

Оценките на риска са изготвени въз основа на системна експозиция (ХЗТ) и не е известно доколко се отнасят за локалното лечение.

Рискът от исхемична болест на сърцето е леко повишен при жени над 60-годишна възраст, прилагащи комбинирана естроген-прогестоген ХЗТ (вж. точка 4.4).

Риск от исхемичен инсулт

Оценките на риска са изготвени въз основа на системна експозиция (ХЗТ) и не е известно доколко се отнасят за локалното лечение.

Прилагането на терапия само с естроген, и на терапия с комбинацията естроген + прогестоген, е свързано с до 1,5 пъти по-висок относителен риск от исхемичен инсулт. Рискът от хеморагичен инсулт не се увеличава по време на употреба на ХЗТ.

Този относителен риск не зависи от възрастта или от продължителността на употреба, но тъй като основният риск е силно зависим от възрастта, общият риск от инсулт при жени, които приемат ХЗТ, се увеличава с възрастта; вж. точка 4.4.

Комбинирани проучвания WHI – Допълнителен риск от исхемичен инсулт* при употреба в продължение на 5 години

Възрастова група (години)	Честота на 1000 жени в плацебо рамо в продължение на 5 години	Съотношение на рисковете и 95% ДИ	Допълнителни случаи на 1000 жени, прилагащи ХЗТ в продължение на 5 години
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

* Не се прави разлика между исхемичен и хеморагичен инсулт

Други нежелани лекарствени реакции са съобщени във връзка с терапията с естроген/прогестоген. Оценките на риска са изготвени въз основа на системна експозиция (ХЗТ) и не е известно доколко се отнасят за локалното лечение:

- Нарушения на кожата и подкожната тъкан: еритема мултиформе, еритема нодозум, съдова пурпура
- Възможна деменция над 65-годишна възраст (вж. точка 4.4)
- Болест на жлъчния мехур

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване**, посочена в [Приложение V*](#).

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

Точка 4.9 Предозиране

[Текстът по-долу трябва да се включи в тази точка. Всяка съществуваща точка трябва да се изтрие.]

Нежелани лекарствени реакции, например стомашно-чревни оплаквания, гадене и т.н., могат да се появят след случайно или умишлено прилагане на големи количества [свободно избрано име]. Лечението е симптоматично.

Точка 5.1 Фармакодинамични свойства

[...]

[Текстът по-долу трябва да се изтрие от тази точка]

[Свободно избрано име] съдържа като активно вещество 17 β -естрадиол, естествен полов хормон, в концентрация 0,01%. Естрадиол е най-мощният естествен естроген, който действа вътреклетъчно. В допълнение към типичните хормонални ефекти през репродуктивния период, естрадиол има и характерен ефект върху кожата. При локално или системно приложение в концентрация $\geq 0,01\%$ естрадиол води до разширяване на капилярите и стимулира общото кръвооросяване. Естрогените стимулират пролиферацията на епителните клетки в гениталната област и уринарния тракт, както и увеличават синтеза на колаген в кожата.

Подобно на други стероидни хормони, естрадиол действа непосредствено върху генетичната информация (ДНК) чрез специфични рецептори. По този начин естрадиол повлиява транскрипцията (РНК синтеза) и следователно стимулира синтеза на специфични протеини. Освен това естрадиол има бърз, негеномен ефект (сигнална трансдукция).

[Текстът по-долу трябва да се включи в тази точка.]

Активното вещество, синтетичен 17β -естрадиол, е химически и биологично идентично с ендогенния човешки естрадиол.

Ендогенният 17β -естрадиол индуцира и поддържа първичните и вторични женски полови белези. Биологичното действие на 17β -естрадиол се осъществява чрез редица специфични естрогенни рецептори. Стероидният рецепторен комплекс се свързва с клетъчната ДНК и индуцира синтеза на специфични протеини.

Матурацията на вагиналният епител зависи от естрогените. Естрогените увеличават броя на повърхностните и междинни клетки и намаляват броя на базалните клетки във вагиналната намазка.

Естрогените поддържат вагиналното рН около нормалните граници (4,5), което увеличава нормалната бактериална флора.

Точка 5.2 Фармакокинетични свойства

[Текстът по-долу трябва да се включи в тази точка. Всяка съществуваща точка трябва да се изтрие.]

Когато се прилага вагинално, естрадиол се абсорбира от вагиналният епител и навлиза в кръвообращението в концентрации, които временно надвишават границите при постменопауза.

Следните стойности са определени след прилагане на еднократна доза от 2 g [свободно избрано име], което е еквивалентно на 200 μg E2: $\text{AUC}_{0-\infty} = 887,5 \text{ pg/ml} \cdot \text{h}$; $\text{AUC}_{0-t_z} = 799,5 \text{ pg/ml} \cdot \text{h}$; $\text{C}_{\text{max}} = 86,2 \text{ pg/ml}$. Средната геометрична стойност на полуживота на E2 е 5,05 часа, с широка интериндивидуална вариабилност. В друго проучване средните серумни концентрации на естрадиол на изходно ниво и на ден 31 (т.е. около 36 часа след прилагане на изпитваното лекарство на ден 29) са съответно 6,4 pg/ml и 15,1 pg/ml в групата, приемаща [свободно избрано име] и съответно 4,4 pg/ml и 6,2 pg/ml в плацебо групата.

Естрадиол се метаболизира бързо в черния дроб и стомашно-чревния тракт до естрон и впоследствие до естриол. Превръщането на естрадиол в естриол е необратимо. Над 95% от естриола се отделя с урината, предимно под формата на глюкурониди.

Точка 5.3 Предклинични данни за безопасност

[Текстът по-долу трябва да се включи в тази точка. Всяка съществуваща точка трябва да се изтрие.]

17β -естрадиол е добре познато вещество. Неклиничните проучвания не предоставят допълнителни данни от значение за клиничната безопасност освен тези, които вече са включени в другите точки на КХП.

Точка 6.5 Вид и съдържание на опаковката

[Текстът по-долу трябва да се изтрие от тази точка]

[...] и прилаган върху кожата, външно в областта на гениталиите.

II. Листовка

[Съществуващата продуктова информация се изменя (съответно чрез включване, замяна или изтриване на текста), за да се отрази съгласуваният текст, както е показано по-долу]

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА [свободно избрано име] И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

[Текстът по-долу трябва да се изтрие от тази точка]

[Свободно избрано име] е крем за вагинално приложение, съдържащ естрадиол.

[Свободно избрано име] се използва:

за лечение на атрофични вулвовагинални смущения, дължащи се на недостиг на естроген, например атрофичен вагинит, проблеми при полов акт, вагинална стеноза (стеснение), атрофия на вулвата с парене и сърбеж

[Текстът по-долу трябва да се включи в тази точка.]

[Свободно избрано име] е крем за вагинална употреба, който съдържа естрадиол

- Естрадиол е женски полов хормон.
- Принадлежи към група хормони, наречени естрогени.
- Той е идентичен на естрадиол, който се произвежда от яйчниците на жените.

[Свободно избрано име] принадлежи към група лекарства, наречени хормонозаместителна терапия (ХЗТ) с локално приложение.

Използва се за облекчаване на симптомите на менопаузата като вагинална сухота или дразнене. Медицинският термин за това е „вагинална атрофия“. Тя е предизвикана от спад в нивата на естроген в организма. Това се случва по естествен път след менопаузата.

[Свободно избрано име] действа, като заменя естрогена, който обикновено се произвежда в яйчниците на жените. Лекарственият продукт се нанася вагинално, така че хормонът се освобождава при необходимост. Това може да облекчи дискомфорта във влагалището.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате [свободно избрано име]

[Настоящият текст трябва да се изтрие от тази точка и да се замени с текста по-долу.]

По време на лечението с [свободно избрано име], след всяко приложение има временно повишение на плазмените нива на естрадиол над физиологичния диапазон при жени в постменопауза. Поради това, от съображения за сигурност, трябва да използвате [свободно избрано име] не повече от 4 седмици.

Не прилагайте [свободно избрано име], когато използвате други ХЗТ продукти, например естроген под формата на таблетки, лепенки или гел за лечение на горещи вълни или профилактика на остеопорозата.

Медицинска анамнеза и редовни прегледи

Употребата на ХЗТ носи рискове, които трябва да имате предвид при вземането на решение, дали да започнете употребата на [свободно избрано име] или да я продължите.

Преди да започнете (или възобновите) ХЗТ, Вашият лекар ще Ви попита относно личната и семейна анамнеза. Вашият лекар може да реши да извърши физикален преглед. Това може да включва преглед на гърдите и/или общ преглед при необходимост.

Ходете редовно на преглед на гърдите съгласно препоръките от Вашия лекар.

Не използвайте [свободно избрано име]

- ако сте **алергични** (свръхчувствителни) към **естрадиол** или някоя от останалите съставки на [свободно избрано име] (описани в точка 6 Допълнителна информация)
- ако имате или сте имали **рак на гърдата**, или подозирате, че имате
- ако имате или сте имали **рак, който е чувствителен към естрогени**, като рак на лигавицата на матката (ендометриума), или подозирате, че имате такъв
- ако имате **необяснимо вагинално кървене**
- ако имате прекомерно **разрастване на лигавицата на матката** (хиперплазия на ендометриума), което не е лекувано
- ако имате или сте имали **кръвен съсирек във вена** (тромбоза), например в краката (тромбоза на дълбоките вени) или в белите дробове (белодробен емболизъм)
- ако имате **нарушение на кръвосъсирването** (напр. дефицит на протеин С, дефицит на протеин S или антитромбинов дефицит)
- ако имате или наскоро сте имали заболяване, причинено от образуване на кръвни съсиреци в артериите, например **сърдечен инфаркт, инсулт или стенокардия**
- ако имате или сте имали **чернодробно заболяване** и Вашите чернодробни функционални показатели не са се нормализирали
- ако имате рядко заболяване на кръвта, наречено „**порфирия**“, което се предава в семейството (наследствена).

Ако някое от посочените по-горе състояния се появи за пръв път, докато използвате [свободно избрано име], прекратете веднага употребата и незабавно се консултирайте с Вашия лекар.

Обърнете специално внимание при употребата на [свободно избрано име]

Преди да започнете лечението, информирайте Вашия лекар, ако имате или сте имали някой от следните проблеми. Ако това се случи, трябва да посещавате Вашия лекар по-често за извършване на медицински прегледи. [свободно избрано име] е за краткосрочно (4 седмици) лечение чрез локално вагинално приложение и абсорбцията

в кръвта е по-ниска. Поради това е по-малко вероятно състоянията, посочени по-долу, да се влошат или да се възобновят по време на лечението с [свободно избрано име]:

- астма
- епилепсия
- диабет
- камъни в жлъчката
- високо кръвно налягане
- мигрена или силно главоболие
- чернодробно нарушение, например доброкачествен тумор на черния дроб
- разрастване на маточната лигавица извън матката (ендометриоза) или анамнеза за прекомерно разрастване на лигавицата на матката (хиперплазия на ендометриума)
- заболяване, засягащо тъпанчето и слуха (отосклероза)
- заболяване на имунната система, което засяга много органи в тялото (системен лупус еритематодес, СЛЕ)
- увеличен риск от развитие на естроген-чувствителен рак (напр. майка, сестра или баба с рак на гърдата)
- увеличен риск от образуване на кръвни съсиреци (вж. „Кръвни съсиреци във вена (тромбоза)“)
- фиброиди на матката
- много високо ниво на масти в кръвта (триглицериди)
- задържане на течности поради сърдечни или бъбречни нарушения.

Не прилагайте [свободно избрано име], когато използвате други ХЗТ продукти, например естроген под формата на таблетки, лепенки или гел за лечение на горещи вълни или профилактика на остеопорозата.

Спрете употребата на [свободно избрано име] и незабавно отидете на лекар

Ако забележите някое от следните състояния при употреба на ХЗТ:

- мигреноподобно главоболие, което се появява за първи път
- пожълтяване на кожата или бялото на очите (жълтеница). Това може да са признаци на чернодробно заболяване
- силно повишение на кръвното налягане (симптомите могат да бъдат главоболие, умора, виене на свят)
- някое от състоянията, споменати в раздел „Не използвайте [свободно избрано име]“

Ако забременеете

Ако забележите признаци на кръвен съсирек, например:

- болезнено подуване и зачервяване на краката
- внезапна болка в гърдите
- затруднение в дишането

За повече информация вижте „Кръвни съсиреци във вена (тромбоза)“.

Съществуват следните рискове, свързани с ХЗТ с лекарства, които циркулират в кръвта. Не е известно дали тези рискове се отнасят за лекарства за локално приложение, например [свободно избрано име].

ХЗТ и рак

Прекомерно разрастване на маточната лигавица (хиперплазия на ендометриума) и рак на лигавицата на матката (рак на ендометриума)

Прилагането на ХЗТ с лекарствени продукти, съдържащи само естроген под формата на таблетки, за продължителен период от време може да увеличи риска от развитие на рак на маточната лигавица (ендометриума). Не е сигурно дали при продължителна (над една година) или многократна употреба на локални естрогенни препарати, прилагани вагинално, съществува подобен риск.

Ако получите **пробивно кървене или зацапване**, обикновено няма за какво да се притеснявате, но трябва да си уговорите среща с Вашия лекар. Това може да е признак за разрастване на ендометриума.

Рак на гърдата

Данните сочат, че приемът на комбинираното лечение с естроген-прогестаген, а вероятно и на ХЗТ само с естроген, увеличава риска от рак на гърдата. Допълнителният риск зависи от това колко дълго приемате ХЗТ. Допълнителният риск става ясен в рамките на няколко години. След спиране на лечението обаче той се връща към нормалните нива в рамките на няколко години (най-много 5).

За жени с отстранена матка, които приемат ХЗТ само с естроген в продължение на 5 години, е доказано незначително или никакво увеличение на риска от поява на рак на гърдата.

Сравнение

При жени на възраст между 50 и 59 години, които не приемат ХЗТ, средно 9 до 14 на 1000 е вероятно да бъдат диагностицирани с рак на гърдата за период от 5 години. При жени на възраст между 50 и 79 години, които приемат ХЗТ с естроген-прогестаген в продължение на 5 години, е вероятно да има 13 до 20 случая на 1000 жени (т.е. допълнителни 4 до 6 случая).

Редовно проверявайте гърдите си. Посетете Вашия лекар, ако забележите някакви промени, например:

- набръчкване на кожата
- промени на зърното
- всякакви бучки, които можете да видите или напипате

Рак на яйчника

Ракът на яйчника е рядък. Леко повишен риск от рак на яйчника е съобщен при жени, приемащи ХЗТ в продължение на най-малко 5 до 10 години.

Средно между 2 на 1000 жени на възраст от 50 до 69 години, които не приемат ХЗТ, са диагностицирани с рак на яйчника в продължение на 5-годишен период. При жени,

които са приемали ХЗТ в продължение на 5 години, са диагностицирани между 2 и 3 случая на 1000 пациентки (т.е. до 1 допълнителен случай).

Ефект на ХЗТ върху сърцето и кръвообращението

Кръвни съсиреци във вена (тромбоза)

Рискът от образуване на кръвни съсиреци във вените е около 1,3 до 3 пъти по-висок при жените, които приемат ХЗТ, в сравнение с тези, които не приемат, особено през първата година на лечението.

Кръвните съсиреци могат да са сериозни и ако някой от тях стигне до белите дробове, може да причини болка в гърдите, задух, загуба на съзнание или дори смърт.

Вероятността да получите кръвен съсирек във вените е по-голяма с напредване на възрастта и ако някое от следните състояния се отнася за Вас. Информирайте Вашия лекар, ако някое от тези състояния се отнася за Вас:

- не сте в състояние да ходите продължително време поради голяма операция, травма или заболяване
- имате значително наднормено тегло ($\text{ИТМ} > 30 \text{ kg/m}^2$)
- имате проблем с кръвосъсирването, който се нуждае от продължително лечение с лекарство, използвано за предотвратяване образуването на кръвни съсиреци
- някой Ваш близък роднина някога е имал кръвен съсирек в крака, белия дроб или друг орган
- имате системен лупус еритематодес (СЛЕ)
- имате рак.

При поява на признаци на кръвен съсирек, вижте „Спрете употребата на [свободно избрано име] и незабавно отидете на лекар“.

Сравнение

При жени на възраст между 50 и 59 години, които не приемат ХЗТ, средно 4 до 7 на 1000 жени е вероятно да получат кръвен съсирек във вена за период от 5 години.

При жени на възраст между 50 и 59 години, които са приемали ХЗТ с естроген-прогестаген за повече от 5 години, случаите е вероятно да бъдат от 9 до 12 на 1000 пациентки (т.е. 5 допълнителни случая)

При жени на възраст между 50 и 59 години, на които е била отстранена матката и са приемали ХЗТ само с естроген, за повече от 5 години, случаите е вероятно да бъдат от 5 до 8 на 1000 пациентки (т.е. 1 допълнителен случай)

Сърдечно заболяване (инфаркт)

Няма данни, че ХЗТ предотвратява инфаркт.

Съществува по-голяма вероятност жените на възраст над 60 години, приемащи ХЗТ с естроген-прогестаген, да развият сърдечно заболяване отколкото жени, които не приемат никаква ХЗТ.

Не се наблюдава повишен риск от развитие на сърдечно заболяване при жени с отстранена матка, които получават лечение само с естроген.

Инсулт

Рискът от получаване на инсулт е около 1,5 пъти по-висок при жените, които приемат ХЗТ, в сравнение с тези, които не приемат. Броят на допълнителните случаи на инсулт поради прилагане на ХЗТ се повишава с възрастта.

Сравнение

При жени на възраст между 50 и 59 години, които не приемат ХЗТ, средно 8 на 1000 жени е вероятно да получат инсулт за период от 5 години. При жени на възраст между 50 и 59 години, които приемат ХЗТ, броят на случаите е вероятно да бъде 11 на 1000 жени за период от 5 години (т.е. 3 допълнителни случая).

Други състояния

ХЗТ няма да предпази от загуба на паметта. Има някои доказателства за по-висок риск от загуба на паметта при жени, които започват да прилагат ХЗТ след навършване на 65 години. Обърнете се към Вашия лекар за съвет.

Забележка

Цетилстеариловият алкохол може да предизвика локално дразнене на кожата (напр. контактен дерматит)

Не прилагайте [свободно избрано име] непосредствено преди полов акт или като лубрикант, за да предотвратите евентуални нежелани реакции при Вашия партньор.

Обърнете специално внимание при употребата на [свободно избрано име] заедно с латексови продукти (напр. презервативи, диафрагми), тъй като лекарственият продукт съдържа помощни вещества (други съставки, особено стеарати), които може да намалят функционалността на тези продукти, като по този начин ги прави по-малко надеждни.

Ако кожата Ви е много уязвима, бъдете внимателни, когато поставяте апликатора във влагалището.

Употреба на други лекарства

Взаимодействията на [свободно избрано име] с други лекарствени продукти не са изследвани.

Бременност и кърмене

[Свободно избрано име] е предназначен за употреба само при жени в постменопауза. Ако забременеете, спрете употребата на [свободно избрано име] и се свържете с Вашия лекар. [Свободно избрано име] не трябва да се използва по време на кърмене.

Шофиране и работа с машини

Няма известни ефекти.

3. Как да използвате [свободно избрано име]

[Текстът по-долу трябва да се включи в тази точка, а съществуващият текст следва да се изтрие]

Винаги използвайте [свободно избрано име] точно както е описано в тази листовка. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Инструкции за дозиране, начин и продължителност на прилагане

За [свободно избрано име] важи следната информация, освен ако не е предписано друго от Вашия лекар. Винаги трябва да следвате указанията за употреба; в противен случай е възможно [свободно избрано име] да не действа правилно.

Как да използвате [свободно избрано име]

[Свободно избрано име] е крем за вагинално приложение.

Опитът при лечение на жени на възраст над 65 години е ограничен.

Можете да започнете да използвате [свободно избрано име] в ден, който е най-подходящ за Вас.

[Свободно избрано име] трябва да се прилага с апликатор.

Поставете съдържанието на един пълен апликатор (= 2 g крем) преди лягане. През първата седмица на лечението [свободно избрано име] трябва да се прилага през ден, т.е. на 48-часови интервали, а след това два пъти седмично (поддържаща доза). Апликаторът трябва да се почиства с топла вода всеки път след употреба. Лечението не трябва да превишава 4 седмици. Да не се използва остатъчното съдържание след завършване на курса на лечение.

[В тази точка се включва използването на крема с апликатора. Тази част на точка 3 не е променена при настоящата процедура]

[...]

[Следният текст трябва да се включи след раздел „Почистете апликатора след употреба“]

В случай че апликаторът е повреден, не трябва да го използвате и информирайте за това производителя.

Колко дълго трябва да продължи употребата на [свободно избрано име]?

[Свободно избрано име] не трябва да се използва повече от 4 седмици.

Не е известно дали продължителни или повторни курсове на лечение причиняват разрастване на маточната лигавица (хиперплазия на ендометриума) и рак на матката (рак на ендометриума). Следователно не се препоръчва лечение по-продължително

от 4 седмици. Ако след 4 седмици симптомите на вагинална атрофия продължават, трябва да се обмислят други начини на лечение. Моля, уведомете Вашия лекар.

Ако получите пробивно кървене или зацапване, трябва да спрете употребата на [свободно избрано име]. Обикновено няма за какво да се притеснявате, но трябва да си запишете час при Вашия лекар.

Ако сте използвали повече от необходимата доза [свободно избрано име]

Ако използвате твърде много [свободно избрано име] наведнъж, това може да причини поява на нежелани реакции като гадене. Консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте пропуснали да използвате [свободно избрано име]

Не използвайте двойна доза [свободно избрано име], за да компенсирате пропуснатата доза. Продължете лечението, както обикновено.

Ако сте спрели употребата на [свободно избрано име]

Вашият лекар ще Ви обясни последствията от спирането на лечението и кога да го спрете. Той/тя също така ще обсъди с Вас и други възможности за лечение.

4. Възможни нежелани реакции

[Текстът по-долу трябва да се включи в тази точка, а съществуващият текст да се изтрие]

Както всички лекарства, [свободно избрано име] може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

За оценка на честотата на нежеланите лекарствени реакции са използвани следните категории:

Много чести:	повече от 1 на 10 лекувани пациентки
Чести:	1 до 10 на 100 лекувани пациентки
Нечести:	1 до 10 на 1000 лекувани пациентки
Редки:	1 до 10 на 10 000 лекувани пациентки
Много редки:	по-малко от 1 на 10 000 лекувани пациентки
С неизвестна честота:	от наличните данни не може да бъде направена оценка

Нечести: може да се появи временно леко локално дразнене (напр. сърбеж, парене) и незначителен секрет.

Много редки: алергични реакции.

Следните нежелани реакции могат да възникнат при перорално и/или трансдермално лечение с естроген:

- болест на жлъчния мехур
- различни нарушения на кожата:

- промяна на цвета на кожата, особено на лицето или врата, известна като „петна на бременността“ (хлоазма)
- болезнени червеникави кожни възли (еритема нодозум)
- обрив със зачервени или възпалени участъци с формата на мишена (еритема мултиформе)

Чести

Депресия, косопад, болки в ставите, крампи на краката, необичайно маточно кървене, болка в гърдите, чувствителност на гърдите, уголемяване на гърдите, секрция от гърдите, повишаване или намаляване на теглото, увеличаване на мастите в кръвта (триглицериди)

Нечести

Вагинит включително генитална инфекция, причинена от гъбички, промени в сексуалното желание, промени в настроението, виене на свят, главоболие, мигрена, тревожност, непоносимост към контактни лещи, кръвни съсиреци във вена (тромбоза), гадене, подуване на корема, болки в корема, прекомерно окосмяване, сърбеж, обрив, оток

Следните нежелани събития са свързани с перорално и/или трансдермално лечение с естрогени:

- рак на гърдата
- хиперплазия и рак на ендометриума
- рак на яйчника
- кръвни съсиреци във вените на краката/на белите дробове (венозен тромбоемболизъм)
- сърдечно заболяване
- инсулт
- вероятната загуба на паметта, ако хормонозаместителната терапия е започнала на възраст над 65 години

За повече информация за тези нежелани лекарствени реакции, вижте точка 2

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете <Вашия> <Вашата> <лекар> <или> <, > <фармацевт> <или> <медицинска сестра>. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V***. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

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

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка, моля, уведомете Вашия лекар или фармацевт.

Част Б. - лекарствени продукти, съдържащи 0,005% т./т. естрадиол / 0,4% т./т. преднизолон

[Съществуващата продуктова информация се изменя (съответно чрез включване, замяна или изтриване на текста), за да се отрази съгласуваният текст, както е показано по-долу]

I. Кратка характеристика на продукта

Точка 4.1 - Терапевтични показания

[Текстът на показанието трябва да се изтрие, а на негово място да се включи текстът по-долу]

За първоначално краткосрочно външно лечение на остри, умерени, възпалителни заболявания на кожата на външната генитална област при жени, свързани с парене и сърбеж, за които са показани кортикостероиди със слабо действие и естрадиол при пациентки в постменопауза.

Точка 4.2 Дозировка и начин на приложение

[Текстът по-долу трябва да се включи чрез замяна на съществуващия текст в съответния параграф]

[Свободно избрано име] (около 1 cm маз) се нанася в тънък слой веднъж дневно с пръсти върху засегнатите кожни области на външните гениталии на жената и след това внимателно се втрива.

Максималната доза е веднъж дневно.

[Свободно избрано име] не трябва да се прилага интравагинално или върху други части на вътрешната генитална област.

В повечето случаи [свободно избрано име] се прилага в продължение на 2-3 седмици. Приложение над 4 седмици не се препоръчва поради потенциална системна експозиция на естрадиол по време на лечението. Освен това, поради съдържанието на кортикостероида преднизолон в [свободно избрано име], при продължителна употреба може да се появи атрофия на кожата, допълнително повишаваща системната експозиция на естрадиол.

[Текстът по-долу трябва да се изтрие от тази точка]

Лекарят взема решение относно продължителността на лечението, както и дали е необходимо по-нататъшно лечение с крем с високи дози естрадиол, но несъдържащ кортикостероиди, или с крем без активни вещества.

[Текстът по-долу трябва да се включи в тази точка]

[Свободно избрано име] не трябва да се използва при деца и юноши.

Точка 4.3 Противопоказания

[Тази точка трябва да съдържа целия текст по-долу]

[Свободно избрано име] не трябва да се използва в следните случаи:

- установена свръхчувствителност към естрадиол, преднизолон, цетилстеарилов алкохол или към някое от помощните вещества на [свободно избрано име].
- установени или подозирани доброкачествени или злокачествени естроген-зависими тумори, например маточна лейомиома, рак на ендометриума)
- анамнестични данни за злокачествени естроген-зависими тумори
- неустановено генитално кървене
- нелекувана ендометриална хиперплазия
- кожни заболявания във външната генитална област, причинени от бактериални, гъбични или вирусни инфекции

Точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

[Текстът по-долу трябва да се включи в тази точка. Съществуващият текст трябва да се промени съобразно с това]

Лечението с [свободно избрано име] трябва да се прилага само под клинично наблюдение. Ако се появи неочаквано генитално кървене, лечението трябва да се спре до изясняване на причината, което може да включва вагинално ултразвуково изследване и биопсия на ендометриума, за да се изключи ендометриална хиперплазия или злокачествено заболяване.

Самостоятелната стимулация с естроген може да доведе до преканцерозни състояния в остатъчни огнища с ендометриоза. Поради това при жени, претърпели хистеректомия поради ендометриоза, особено жени с установена остатъчна ендометриоза, се препоръчва повишено внимание при употребата на този продукт.

[Текстът по-долу трябва да се изтрие от тази точка]

[Свободно избрано име] може да се прилага само като се подхожда особено внимателно, след задълбочена клинична оценка на рисковете и ползите, в следните случаи:

- анамнестични данни за злокачествени естроген-зависими тумори
- тумори на матката (лейомиома, миома на матката).

Продължителната употреба на [свободно избрано име] върху обширни зони може да се осъществи само като се подхожда особено внимателно, след задълбочена клинична оценка на рисковете и ползите, в случаи на:

- ендометриоза.

[Текстът по-долу трябва да се включи в тази точка. Съществуващият текст трябва да се промени съобразно с това]

[Свободно избрано име] не трябва да се прилага непосредствено преди полов акт или като лубрикант.

[Текстът по-долу трябва да се изтрие от тази точка]

По време на продължителна употреба се изисква внимание за възможни системни ефекти. Като предпазна мярка [свободно избрано име] не може да се използва при деца и юноши.

Точка 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

[Текстът по-долу трябва да се включи в тази точка]

Липсват данни.

[Текстът по-долу трябва да се изтрие от тази точка]

Не са известни.

Точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции

[Текстът по-долу трябва да се включи в тази точка. Съществуващият текст трябва да се промени съобразно с това]

Необходимо е внимание за възможни системни нежелани реакции и атрофия на кожата. Затова особено продължителна употреба (> 4 седмици) не се препоръчва.

Системо-органен клас (MedDRA)	Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Много редки ($< 1/10\ 000$),
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Преходни, леко кожно дразнене (напр. парене, еритема).	Кожна реакция на свръхчувствителност (алергична контактна екзема)
Нарушения на репродуктивната система и гърдата	Зацапване	

[...]

[Текстът по-долу трябва да се включи в тази точка.]

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на

съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване**, посочена в [Приложение V*](#)..

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

Точка 5.1 Фармакодинамични свойства

[...]

Естрадиол

[Текстът по-долу трябва да се включи в тази точка. Съществуващият текст трябва да се промени съобразно с това]

[Свободно избрано име] съдържа като активно вещество 17 β -естрадиол (0,005%). Естрадиол е най-мощният естествен естроген, който действа вътреклетъчно.

[Текстът по-долу трябва да се изтрие от тази точка]

В допълнение към типичните хормонални ефекти през репродуктивния период, повисоките концентрации на естрадиол имат и характерни ефекти върху кожата. При локално или системно приложение в концентрация $\geq 0,01\%$ естрадиол води до разширяване на капилярите и стимулира общото кръвооросяване. Естрогените стимулират пролиферацията на епителните клетки в гениталната област и уринарния тракт, както и увеличават синтеза на колаген в кожата.

Подобно на други стероидни хормони, след системно приложение естрадиол действа непосредствено върху генетичната информация (ДНК) чрез специфични рецептори. По този начин естрадиол повлиява транскрипцията (РНК синтеза) и следователно стимулира синтеза на специфични протеини. Освен това естрадиол има бърз, негеномен ефект (сигнална трансдукция).

[...]

Преднизолон

[Текстът по-долу трябва да се включи в тази точка. Съществуващият текст трябва да се промени съобразно с това]

Според настоящата стандартна система за класификация на локални кортикостероиди, т.е. слаби (I), умерено мощни (II), мощни (III) и много мощни (IV), преднизолон, близко сроден с естествения хидрокортизон (= кортизол), принадлежи към първата група. По тази причина преднизолон е особено подходящ за лечение на възпалителни дерматози в проблемни зони, тъй като притежава слаби противовъзпалителни, противоалергични и противосърбежни свойства.

Точка 5.2 Фармакокинетични свойства

Естрадиол

[Текстът по-долу трябва да се включи в тази точка. Съществуващият текст трябва да се промени съобразно с това]

Не са провеждани проучвания за дермална абсорбция на естрадиол от [свободно избрано име] във външната генитална област при жени.

[...]

II. Листовка

[Съществуващата продуктова информация се изменя (съответно чрез включване, замяна или изтриване на текста), за да се отрази съгласуваният текст, както е показаво по-долу]

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА [свободно избрано име] И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

[Свободно избрано име] е лекарство, което съдържа естрадиол и преднизолон.

Терапевтични показания (области на приложение):

[Текстът на показанието трябва да се изтрие, а на негово място да се включи текстът по-долу]

За първоначалното краткосрочно външно лечение на остри, умерени, възпалителни заболявания на кожата на външната генитална област при жени, свързани с парене и сърбеж, за които са показани кортикостероиди със слабо действие и естрадиол при жени в постменопауза.

[Текстът по-долу трябва да се изтрие]

Кремът [свободно избрано име] се използва при жени за лечение на атрофични нарушения на вулвата, дължащи се на естрогенен дефицит, и на лихен склерозус (упорит сърбеж на кожата) на външните полови органи.

2. КАКВО ТРЯБВА ДА ЗНАЕТЕ, ПРЕДИ ДА ИЗПОЛЗВАТЕ [свободно избрано име]

Не използвайте [свободно избрано име]

[Тази точка трябва да съдържа целия текст по-долу]

- ако се знае, че сте алергични (свръхчувствителни) към естрадиол, преднизолон, цетилстеарилов алкохол или към някоя от останалите съставки на [свободно избрано име]
- ако имате доброкачествен или злокачествен тумор, който е чувствителен към естрогени, като фиброиди на матката или рак на лигавицата на матката, или ако подозирате, че имате такива
- ако някога сте развивали злокачествени тумори, които са чувствителни към естрогени
- ако имате необяснимо вагинално кървене
- ако имате нелекувана ендометриална хиперплазия (т.е. разрастване на лигавицата на матката)
- ако имате кожни заболявания във външната генитална област, причинени от бактериални, гъбични или вирусни инфекции

Обърнете специално внимание при употребата на [свободно избрано име]

[Текстът по-долу трябва да се включи в тази точка. Съществуващият текст трябва да се промени съобразно с това]

- трябва да използвате [свободно избрано име] само под медицинско наблюдение. По-специално, ако получите неочаквано генитално кървене, трябва да спрете лечението с [свободно избрано име] и да се консултирате с лекар
- ако страдате или сте страдали от ендометриоза и сте претърпели хистеректомия (отстраняване на матката)
- когато използвате [свободно избрано име] едновременно с латексови продукти (напр. презервативи, диафрагми). Това лекарство съдържа неактивни съставки (особено стеарати), които могат да намалят функционалността на тези продукти, като по този начин ги прави по-малко надеждни.
- Не трябва да използвате [свободно избрано име] непосредствено преди полов акт или като лубрикант.

[Текстът по-долу трябва да се изтрие]

При продължителна употреба трябва да имате предвид възможни системни реакции (засягащи цялото тяло).

Като предпазна мярка [свободно избрано име] не може да се използва при деца и юноши.

[...]

3. КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ [свободно избрано име]

[...]

[Текстът по-долу трябва да се включи в тази точка. Съществуващият текст трябва да се промени съобразно с това]

[Свободно избрано име] се нанася в тънък слой (около 1 cm маз) върху засегнатите кожни участъци на външната генитална област на жената веднъж дневно с пръсти и след това внимателно се втрива. [Свободно избрано име] не трябва да се прилага вагинално или върху други части на вътрешната генитална област.

Максималната доза е веднъж дневно.

В повечето случаи [свободно избрано име] се прилага в продължение на 2-3 седмици. Не се препоръчва употребата му над 4 седмици.

[Текстът по-долу трябва да се изтрие]

Вашият лекар взема решението колко дълго да използвате крема, както и дали е необходимо по-нататъшно лечение с крем, който не съдържа кортикостероиди, но съдържа високи дози естрадиол, или крем, който не съдържа активни вещества.

[Текстът по-долу следва да се допълни]

[Свободно избрано име] не трябва да се използва при деца и юноши.

[...]

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

[...]

[Текстът по-долу трябва да се изтрие]

При продължителна употреба (над 4 седмици), трябва да внимавате за възможни системни нежелани лекарствени реакции (напр. гръдна болка) и атрофия на кожата.

[...]

[Текстът по-долу трябва да се включи]

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете <Вашия> <Вашата> <лекар> <или> <,> <фармацевт> <или> <медицинска сестра>. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V***. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

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