

Bilag III

Ændringer af de relevante punkter af produktresuméerne og indlægssedlerne

Bemærk:

Ændringerne af de pågældende punkter i produktresuméet og indlægssedlen er resultatet af referral-proceduren.

Produktinformationen kan efterfølgende ajourføres af medlemsstatens relevante myndighed, i givet fald i samarbejde med referencemedlemsstaten, i henhold til procedurerne i afsnit III, kapitel 4, af direktiv 2001/83/EF.

Del A. - Lægemidler til lokal anvendelse indeholdende 0,01 w / w % estradiol (i henhold til bilag I)

[Den eksisterende produktinformation rettes (med indsættelse, erstatning eller sletning af tekst), så den er i overensstemmelse med den vedtagne ordlyd, som fremgår af det følgende]

I. Produktresumé

Punkt 4.1 – Terapeutiske indikationer

[Ordlyden af indikationen slettes og erstattes af nedenstående tekst]

Behandling af vaginal atrofi forårsaget af østrogenmangel hos postmenopausale kvinder.

Punkt 4.2 Dosering og administration

[Nedenstående tekst indsættes som erstatning for den eksisterende tekst under dette punkt]

Til påbegyndelse og vedligeholdelse af behandling hos postmenopausale symptomer bør den laveste effektive dosis anvendes i kortest mulig tid (se også pkt. 4.4).

Indgivelsesvej: creme til vaginal anvendelse

[særnavn] indføres med en applikator.

En dosis = en fyldt applikator (= 2 g creme) indføres før sengetid. I den første behandlingsuge anvendes [særnavn] hver anden dag, dvs. med 48-timers mellemrum, derefter to gange om ugen (vedligeholdelsesdosis).

Applikatoren rengøres med varmt vand efter hver anvendelse.

Behandlingen kan påbegyndes på en vilkårlig dag.

Den maksimale behandlingsvarighed er 4 uger.

Den endometrielle sikkerhed ved langvarig behandling eller gentagne behandlingsforløb er ukendt. På grund af systemisk eksponering under behandlingen med [særnavn] frarådes langvarig behandling ud over 4 uger. Hvis symptomerne vedvarer i mere end 4 uger, bør andre behandlingsmuligheder overvejes.

Ved uventet blødning skal behandlingen med [særnavn] udsættes, indtil blødningsårsagen er udredt (se pkt. 4.4 vedrørende endometriel sikkerhed).

Hvis en dosis glemmes, bør den tages, så snart patienten kommer i tanker om det. Der må ikke bruges en dobbelt dosis.

Der er begrænsede erfaringer med behandling af kvinder over 65 år.

Punkt 4.3 Kontraindikationer

[Nedenstående tekst indsættes som erstatning for den eksisterende tekst under dette punkt]

[særnavn] bør ikke anvendes ved

- Tidligere diagnosticeret eller formodet mammacancer
- Diagnosticeret eller formodet østrogenafhængig malign tumor (f.eks. endometriecancer)
- Ikke-diagnosticeret genitalblødning
- Ubehandlet endometriehyperplasi
- Tidligere eller nuværende tromboemboli (dyb venetrombose, lungeemboli)
- Trombofile lidelser (f.eks. mangel på protein C, protein S eller antitrombin, se pkt. 4.4)
- Aktiv eller nylig arteriel tromboembolisk sygdom (f.eks. angina, myokardieinfarkt)
- Akut leversygdom eller leversygdom i anamnesen, så længe leverfunktionsprøver ikke er normaliseret
- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller et eller flere af hjælpestofferne
- Porfyri

Punkt 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

[Hele den nuværende tekst under dette punkt slettes og erstattes af nedenstående tekst]

Behandling af postmenopausale symptomer med hormonsubstitution bør kun indledes ved symptomer, der forringer livskvaliteten. I alle tilfælde skal risici og fordele vurderes nøje mindst én gang årligt, og hormonsubstitutionsterapi bør kun fortsætte, så længe fordelene overstiger risikoen.

[særnavn] bør ikke anvendes hos patienter i systemisk hormonsubstitutionsterapi (HRT).

Under behandlingen med [særnavn] medfører hver applikation en forbigående stigning i plasma-estradiol til et niveau over det fysiologiske interval hos postmenopausale kvinder. Af sikkerhedsmæssige årsager er behandlingsvarigheden derfor begrænset til 4 uger. Patienten bør overvåges for mulige systemiske virkninger.

Objektiv undersøgelse/opfølgning

Før initiering eller genoptagelse af hormonbehandling bør der optages en fuldstændig personlig og familiær anamnese. Den objektive undersøgelse (herunder pelvis og mammae) bør tilpasses anamnese, kontraindikationer og advarsler vedrørende brugen. Under behandlingen anbefales periodisk kontrol med en hyppighed og af en art, der er tilpasset den enkelte patient. Patienterne skal informeres om at indberette forandringer i mammae til lægen eller sygeplejersken. Der bør anvendes passende billeddiagnostiske værktøjer, f.eks. mammografi, i henhold til anerkendt screeningspraksis, modificeret efter de individuelle kliniske behov.

Den farmakokinetiske profil af [særnavn] viser, at behandlingen medfører systemisk absorption af estradiol i koncentrationer, der forbigående overstiger de postmenopausale niveauer (se pkt. 5.2). Da der er tale om et hormonsubstitutionspræparat, skal følgende imidlertid tages i betragtning:

Sygdomme, der kræver supervision

Hvis patienten har eller har haft nogen af følgende sygdomme, og/eller sygdommen tidligere er blevet forværret under graviditet eller hormonbehandling, bør patienten overvåges tæt. Opmærksomheden henledes på, at østrogenbehandling kan medføre recidiv eller forværring af disse sygdomme:

- leiomyom (uterusfibrom) eller endometriose
- risikofaktorer for tromboemboliske sygdomme (se nedenfor)
- risikofaktorer for østrogenafhængige tumorer, f.eks. førstegrads arvelig disposition for mamma-cancer
- hypertension
- leversygdomme (f.eks. leveradenom)
- diabetes mellitus med eller uden vaskulære skader
- cholelithiasis
- migræne eller (svær) hovedpine
- systemisk lupus erythematosus
- endometriehyperplasi i anamnesen (se nedenfor)
- epilepsi
- astma
- otosklerose

Efter hver administration af [særnavn] ses en stigning i plasma-estradiol til et niveau over det fysiologiske postmenopausale interval. Af sikkerhedsmæssige årsager er behandlingsvarigheden derfor begrænset til 4 uger. Patienten bør overvåges for mulige systemiske virkninger.

[særnavn] bør ikke anvendes hos patienter i systemisk hormonsubstitutionsterapi (HRT).

Grunde til øjeblikkelig seponering

Behandlingen skal seponeres, hvis der konstateres en kontraindikation, samt i følgende situationer:

- ikterus eller forringet leverfunktion
- væsentlig blodtryksstigning
- nyindsættende migrænelignende hovedpine
- graviditet

Endometriehyperplasi og -karcinom

Patienter med intakt uterus med abnorm blødning af ukendt årsag og patienter med intakt uterus, som tidligere er blevet behandlet med østrogener alene, bør før initiering af behandling med [særnavn] undersøges særlig omhyggeligt for at udelukke hyperstimulation af endometriet eller endometriel malignitet.

Patienter med intakt uterus har øget risiko for endometriehyperplasi og -karcinom ved langvarig behandling med østrogener alene. Hos brugere af østrogen alene angives risikoen for endometriecancer at være 2-12 gange risikoen hos ikke-brugere, afhængigt af behandlingsvarighed og østrogen dosis. Efter behandlingsophør er risikoen fortsat forhøjet i mindst 10 år.

Den endometrielle sikkerhed af langvarig (over et år) eller gentagen anvendelse af vaginalt administreret østrogen er uafklaret. Før gentagelse af et 4-ugers behandlingsforløb med [særnavn] bør der derfor tages stilling til behandlingen med særligt henblik på eventuelle symptomer på endometriehyperplasi eller -karcinom.

Hvis der opstår blødning eller pletblødning på noget tidspunkt under behandlingen, skal årsagen hertil udredes, hvilket kan indebære endometriebiopsi til udelukkelse af endometriel malignitet.

Patienten skal informeres om at søge læge, hvis der optræder blødning eller pletblødning under behandlingen med [særnavn].

Stimulation med østrogen alene kan medføre præmalign eller malign omdannelse i tilbageværende foci med endometriose. Forsigtighed tilrådes derfor ved anvendelse hos patienter, der har fået foretaget hysterektomi på grund af endometriose, navnlig hvis de vides at have tilbageværende endometriose.

Risikoestimerne er beregnet på baggrund af systemisk eksponering (hormonsubstitutionsterapi), og det vides ikke, i hvilket omfang de gælder for lokalbehandling.

Mammacancer

Den samlede evidens tyder på, at risikoen for mammacancer øges ved hormonsubstitutionsterapi med en kombination af østrogen og gestagen og muligvis også med østrogen alene, og at risikoen afhænger af behandlingsvarigheden.

WHI-studiet fandt ikke en øget risiko for mammacancer hos hysterektomerede kvinder i hormonsubstitutionsterapi med østrogen alene. Observationsstudier har som regel vist en lille stigning i risikoen for at få diagnosticeret mammacancer, men risikoen er væsentligt lavere end hos brugere af østrogen-gestagen-kombinationer.

Den forhøjede risiko viser sig efter få års brug, men returnerer til *baseline* i løbet af få (højest fem) år efter behandlingsophør.

Det er usikkert, om der er en sammenhæng mellem lokal vaginal østrogenbehandling og risikoen for mammacancer.

Hormonsubstitutionsterapi, navnlig med kombineret østrogen-gestagen, øger tætheden på en mammografi, hvilket kan vanskeliggøre radiologisk påvisning af mammacancer.

Risikoestimerne er beregnet på baggrund af systemisk eksponering (hormonsubstitutionsterapi), og det vides ikke, i hvilket omfang de gælder for lokalbehandling

Ovariecancer

Ovariecancer er langt sjældnere end mammacancer. Langvarig (mindst 5-10 år) hormonsubstitutionsterapi med østrogen alene er blevet sat i forbindelse med en let øget risiko for ovariecancer. Nogle studier, herunder WHI-studiet, tyder på, at langvarig kombineret hormonsubstitutionsterapi kan indebære en tilsvarende eller lidt mindre risiko (se pkt. 4.8).

Det er usikkert, om der er sammenhæng mellem risikoen for ovariecancer og lokal vaginal østrogenbehandling.

Risikoestimerne er beregnet på baggrund af systemisk eksponering (hormonsubstitutionsterapi), og det vides ikke, i hvilket omfang de gælder for lokalbehandling.

Venøs tromboemboli

Hormonsubstitutionsterapi er forbundet med en 1,3-3 gange forhøjet risiko for at udvikle venøs tromboemboli (VTE), dvs. dyb venetrombose eller lungeemboli. Sådanne hændelser er mere sandsynlige i det første år med hormonsubstitutionsterapi end senere.

Patienter med kendt trombofil tilstand kan have en øget risiko for venøs tromboemboli, og risikoen kan muligvis øges ved hormonsubstitutionsterapi. Hormonsubstitutionsterapi er derfor kontraindiceret hos sådanne patienter (se pkt. 4.3).

Anerkendte risikofaktorer for venøs tromboemboli inkluderer anvendelse af østrogener, stigende alder, større kirurgiske indgreb, fedme som følge af langvarig immobilisering ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), graviditets- og post partum-perioden, systemisk lupus erythematosus og cancer. Der er ikke konsensus om den mulige rolle af varicer på venøs tromboemboli.

Det er usikkert, om der er sammenhæng mellem lokal vaginal østrogenbehandling og risikoen for venøs tromboemboli.

Som hos alle postoperative patienter må VTE-profylakse overvejes efter operationer. Ved langvarig immobilisering efter elektive kirurgiske indgreb anbefales midlertidig seponering af hormonsubstitutionsbehandling 4-6 uger forinden. Behandlingen bør først genoptages, når patienten er fuldstændigt mobiliseret.

Patienter, der ikke har venøs tromboemboli i anamnesen, men som har en førstegradsslægtning med trombose i ung alder i anamnesen, kan tilbydes screening efter grundig rådgivning om begrænsningerne heri (kun en del af trombofile defekter påvises ved screening).

Hormonsubstitutionsterapi er kontraindiceret, hvis der påvises en trombofil defekt, som viser sig som trombose hos familiemedlemmer eller er af "svær" grad (f.eks. mangel på antitrombin, protein S eller protein C eller en kombination heraf).

For patienter, der i forvejen er i kronisk antikoagulationsbehandling, kræves nøje stillingtagen til benefit/risk-forholdet for hormonsubstitutionsterapi.

Hvis der opstår venøs tromboemboli efter indledning af behandlingen, bør lægemidlet seponeres. Patienten skal informeres om øjeblikkeligt at kontakte læge, hvis patienten opdager et eventuelt tromboembolisk symptom (f.eks. smertefuldt hævelse af et ben, pludselige smerter i brystet, dyspnø).

Risikoestimerne er beregnet på baggrund af systemisk eksponering (hormonsubstitutionsterapi), og det vides ikke, i hvilket omfang de gælder for lokalbehandling.

Koronararteriesygdom

Der er ingen evidens fra randomiserede kontrollerede studier for, at behandling med østrogen-gestagen eller med østrogen alene beskytter kvinder med eller uden eksisterende koronararteriesygdom mod myokardieinfarkt.

Randomiserede kontrollerede data viste ikke en forhøjet risiko for koronararteriesygdom hos hysterektomerede kvinder, der får østrogenbehandling alene.

Risikoestimerne er beregnet på baggrund af systemisk eksponering (hormonsubstitutionsterapi), og det vides ikke, i hvilket omfang de gælder for lokalbehandling.

Iskæmisk apopleksi

Behandling med østrogen-gestagen og med østrogen alene er forbundet med en op til 1,5 gange forhøjet risiko for iskæmisk apopleksi. Den relative risiko ændres ikke med alderen eller med tiden efter menopausen. Baseline-risikoen for apopleksi er imidlertid stærkt aldersafhængig, hvorfor den totale risiko for apopleksi stiger med alderen hos kvinder i hormonsubstitutionsterapi.

Det er usikkert, om der er en sammenhæng mellem iskæmisk apopleksi og vaginal behandling med lavdosisøstrogen.

Risikoestimerne er beregnet på baggrund af systemisk eksponering (hormonsubstitutionsterapi), og det vides ikke, i hvilket omfang de gælder for lokalbehandling.

Andre sygdomstilstande

Da østrogen kan medføre væskeretention, bør patienter med nedsat hjerte- eller nyrefunktion observeres nøje.

Patienter med præeksisterende hypertriglyceridæmi bør følges tæt under østrogen- eller hormonsubstitutionsterapi, da der i sjældne tilfælde er beskrevet stærkt forhøjede plasmatriglycerider med deraf følgende pankreatitis ved østrogenterapi ved denne tilstand.

Det vides ikke, om der er en sammenhæng mellem præeksisterende hypertriglyceridæmi og vaginal behandling med lavdosisøstrogen.

Østrogen øger thyroxinbindende globulin (TBG) med deraf følgende stigning i totalt cirkulerende thyroideahormon (målt som proteinbundet iod), T4 (målt ved søjle- eller ved radioimmunanalyse) eller T3 (målt ved radioimmunanalyse). T3-resinoptagelsen er nedsat, hvilket afspejler det forhøjede TBG. Koncentrationerne af frit T4 og frit T3 er uændrede. Andre bindingsproteiner i serum kan være forhøjede, således kortikoidbindende globulin og kønshormonbindende globulin, hvilket medfører stigning i henholdsvis cirkulerende kortikosteroider og kønssteroider. Koncentrationen af frit (biologisk aktivt) hormon er uændret. Andre plasmaproteiner kan være forhøjede (angiotensinogen/renin-substrat, alfa-1-antitrypsin, ceruloplasmin).

Hormonsubstitutionsterapi forbedrer ikke den kognitive funktion. WHI-studiet giver nogen evidens for en øget risiko for formodet demens hos kvinder, der efter 65 års-alderen påbegynder kontinuerlig hormonsubstitutionsterapi (kombineret eller med østrogen alene).

I sjældne tilfælde kan der opstå benigne og i endnu sjældnere tilfælde maligne tumorer med enkeltstående tilfælde af livstruende intraabdominal blødning efter anvendelse af hormoner som dem, [særnavn] indeholder. Ved svære gener fra øvre abdomen, forstørret lever eller tegn på intraabdominal blødning bør levertumor overvejes som differentialdiagnose.

Bemærk:

Den intravaginale applikator kan medføre mindre lokale traumer, navnlig hos patienter med svær vaginalatrofi.

[særnavn] må ikke anvendes umiddelbart før coitus eller som smøremiddel, da dette kan medføre uønskede virkninger hos partneren.

Brug af [særnavn] sammen med latex-produkter (f.eks. kondom, pessar) kan nedsætte funktionen af latexproduktet og derved gøre det mindre pålideligt på grund af hjælpestofferne i [særnavn] (navnlig stearater).

Cetylstearylalkohol kan forårsage lokal hudirritation (f.eks. kontaktdermatitis).

Punkt 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

[Hele den nuværende tekst under dette punkt slettes og erstattes af nedenstående tekst]

Interaktioner mellem [særnavn] og andre lægemidler er ikke undersøgt.

Metaboliseringen af østrogen kan dog øges ved samtidig anvendelse af lægemidler, der vides at inducere lægemiddelmetaboliserende enzymer, specielt CYP-enzym; dette gælder

således antikonvulsiva (f.eks. phenobarbital, phenytoin, carbamazepin) og antiinfektiva (f.eks. rifampicin, rifabutin, nevirapin og efavirenz).

Ritonavir og nelfinavir er kendt som potente hæmmere, men virker kraftigt inducerende, når de anvendes sammen med steroidhormoner. Naturlægemidler indeholdende perikon kan inducere metaboliseringen af østrogener.

Klinisk kan øget metabolisering af østrogener medføre nedsat virkning og ændring i den uterine blødningsprofil.

Punkt 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

[Nedenstående tekst indsættes under dette punkt og erstatter den eksisterende tekst]

Graviditet

[særnavn] er ikke indiceret under graviditet. Hvis graviditet indtræder under brug af [særnavn], skal behandlingen straks seponeres. Resultaterne fra de fleste af de epidemiologiske studier, der er relevante med hensyn til utilsigtet føtal eksponering for østrogener, viser ingen teratogen eller føtotoksisk virkning.

Amning

[særnavn] bør ikke anvendes under amning.

Punkt 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

[Nedenstående tekst indsættes under dette punkt og erstatter den eksisterende tekst]

[særnavn] forventes ikke at påvirke årvågenhed eller koordinationsevne.

Punkt 4.8 Bivirkninger

[Nedenstående tekst indsættes under dette punkt og erstatter den eksisterende tekst]

Erfaringer efter markedsføring

Der er indberettet følgende bivirkninger for [særnavn]:

Systemorganklasse (MedDRA)	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Meget sjælden ($< 1/10.000$)
-------------------------------	---	-----------------------------------

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Forbigående let lokal irritation (f.eks. pruritus, brændende fornemmelse). Let udflåd	Allergisk hudreaktion (kontakteksem)
---	---	--------------------------------------

Følgende bivirkninger er blevet sat i forbindelse med oral og/eller transdermal østrogenbehandling (klasevirkninger):

Systemorganklasse	Almindelig $\geq 1/100$ til $< 1/10$ ($\geq 1\%$ og $< 10\%$)	Ikke almindelig $> 1/1.000$ til $< 1/100$ ($> 0,1\%$ og $< 1\%$)
Infektioner og parasitære sygdomme		Vaginitis, herunder vaginal candidiasis
Immunsystemet		Overfølsomhed
Psykiske lidelser	Depression	Ændret libido, humørforstyrrelser
Nervesystemet		Svimmelhed, hovedpine, migræne, angst
Øjne		Intolerance over for kontaktlinser
Vaskulære sygdomme		Venetrombose, lungeemboli
Mave-tarmkanalen		Kvalme, oppustethed, abdominalsmerter
Lever og galdeveje		Galdeblæresygdom

Hud og subkutane væv	Alopeci	Kloasma/melasma, hirsutisme, pruritus, udslæt
Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi, benkramper	
Det reproduktive system og mammae	Unormal uterin blødning (gennembrudsblødning/pletblødning), smerter i mammae, ømhed i mammae, forstørrede mammae, udflåd fra mammae, leukorré	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Ødem
Studier	Vægtændring (stigning eller tab), forhøjede triglycerider	

Risiko for mammaecancer

Risikoestimerterne er beregnet på baggrund af systemisk eksponering (hormonsubstitutionsterapi), og det vides ikke, i hvilket omfang de gælder for lokalbehandling.

- For kvinder, der får kombineret østrogen-gestagen behandling i mere end fem år, angives op til en fordobling af risikoen for at få stillet diagnosen mammaecancer.
- For brugere af østrogen alene er den mulige forøgelse af risikoen væsentligt mindre end for brugere af østrogen-gestagenkombinationer.
- Risikoen afhænger af behandlingsvarigheden (se pkt. 4.4).
- Resultaterne af det største randomiserede placebokontrollerede studie (WHI-studiet) og det største epidemiologiske studie (MWS) vises nedenfor.

Million Women Study – beregnet forøgelse af risikoen for mammaecancer efter 5 års brug

Alder (år)	Ekstra tilfælde pr. 1.000 brugere af hormonsubstitutions terapi i en 5-årig periode*	Risikoforhold	Ekstra tilfælde pr. 1.000 brugere af 5 års hormonsubstitutions terapi (95 % CI)
		Hormonsubstitutionsterapi med østrogen alene	
50 – 65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
		Kombineret østrogen-gestagen	
50 – 65	9-12	1,7	6 (5-7)
* Baseret på <i>baseline</i> -incidensraterne i udviklede lande.			
# Totalt risikoforhold. Risikoforholdet er ikke konstant, men stiger med			

Alder (år)	Ekstra tilfælde pr. 1.000 brugere af hormonsubstitutions terapi i en 5-årig periode*	Risikoforhold	Ekstra tilfælde pr. 1.000 brugere af 5 års hormonsubstitutions terapi (95 % CI)
behandlingsvarigheden Bemærk: Baggrundsincidensen af mammaancer afhænger af det pågældende EU-land, og antallet af ekstra tilfælde af mammaancer vil øges proportionalt.			

WHI-studierne i USA – beregnet forøgelse af risikoen for mammacancer efter 5 års brug

Alder (år)	Incidens pr. 1.000 kvinder i placeboarmen over en 5-årig periode*	Risikoforhold og 95 % CI	Ekstra tilfælde pr. 1.000 brugere af 5 års hormonsubstitutions terapi (95 % CI)
		Konjugeret østrogen alene	
50 – 79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
		Østrogen + gestagen som konjugeret østrogen + medroxyprogesteronacetat ^{\$}	
50 – 79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)

* WHI-studie hos kvinder uden uterus, hvor der ikke påvistes en øget risiko for mammacancer.

\$ Når analysen blev begrænset til kvinder, der ikke havde anvendt hormonsubstitutionsterapi inden undersøgelsen, sås ingen øget risiko i løbet af de første 5 års behandling; efter 5 år var risikoen højere end hos ikke-brugere

Endometriehyperplasi og -karcinom

Ved langvarig behandling med østrogener alene har patienter med intakt uterus en øget risiko for endometriehyperplasi og -karcinom. Se pkt. 4.2 og 4.4.

Ovariecancer

De beregnede risici er udledt af systemisk eksponering, og det vides ikke, om de kan anvendes på lokal behandling.

Langvarig hormonsubstitutionsterapi med østrogen alene eller med kombineret østrogen-gestagen er forbundet med en let øget risiko for ovariecancer. I Million Women-studiet resulterede 5 års hormonsubstitutionsterapi i 1 ekstra tilfælde pr. 2.500 brugere.

Risiko for venøs tromboemboli

De beregnede risici er udledt af systemisk eksponering, og det vides ikke, om de kan anvendes på lokal behandling.

Hormonsubstitutionsterapi er forbundet med en 1,3-3 gange forhøjet relativ risiko for venøs tromboemboli (VTE), dvs. dyb venetrombose eller lungeemboli. Sandsynligheden for sådanne hændelser er større i det første år med hormonsubstitutionsterapi end senere (se pkt. 4.4). Resultaterne af WHI-studierne:

WHI-studierne – forøgelse af risikoen for VTE i løbet af 5 års brug

Alder (år)	Forekomst pr. 1.000 kvinder i placeboarmen i en 5-årig periode	Risikoforhold og 95 % CI	Ekstra tilfælde pr. 1.000 brugere
Oralt østrogen alene*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Kombineret oralt østrogen-gestagen			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

*Undersøgelse hos kvinder uden uterus

Risiko for koronararteriesygdom

Risikoestimerne er beregnet på baggrund af systemisk eksponering (hormonsubstitutionsterapi), og det vides ikke, i hvilket omfang de gælder for lokalbehandling.

Der er en let øget risiko for koronararteriesygdom ved kombineret østrogen-gestagen-hormonsubstitutionsbehandling hos brugere over 60 år (se pkt. 4.4).

Risiko for iskæmisk apopleksi

Risikoestimerne er beregnet på baggrund af systemisk eksponering (hormonsubstitutionsterapi), og det vides ikke, i hvilket omfang de gælder for lokalbehandling.

Behandling med østrogen alene og østrogen + gestagen er forbundet med en op til 1,5 gange forhøjet relativ risiko for iskæmisk apopleksi. Risikoen for hæmoragisk apopleksi er ikke forhøjet under hormonsubstitutionsbehandling.

Denne relative risiko afhænger ikke af alder eller behandlingsvarighed, men da baseline-risikoen er stærkt aldersafhængig, øges den samlede risiko for apopleksi med alderen hos kvinder i hormonsubstitutionsterapi, se pkt. 4.4.

WHI-studierne kombineret – forøgelse af risikoen for iskæmisk apopleksi* i løbet af 5 års brug

Alder (år)	Forekomst pr. 1.000 kvinder i placeboarmen i en 5-årig periode	Risikoforhold og 95 % CI	Ekstra tilfælde pr. 1.000 brugere i en 5-årig periode
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

* Der er ikke skelnet mellem iskæmisk og hæmoragisk apopleksi.

Der er indberettet andre bivirkninger i forbindelse med østrogen/gestagenbehandling. Risikoestimerne er beregnet på baggrund af systemisk eksponering (hormonsubstitutionsterapi), og det vides ikke, i hvilket omfang de gælder for lokalbehandling

- hud og subkutane væv: erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulær purpura
- formodet demens ved alder over 65 (se pkt. 4.4)
- galdeblæresygdom

Indberetning af formodede bivirkninger

Indberetning af formodede bivirkninger efter godkendelse af lægemidlet er vigtig. Det muliggør løbende overvågning af lægemidlets benefit/risk-forhold. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#)*.

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

Punkt 4.9 Overdosering

[Nedenstående tekst indsættes under dette punkt. Et eventuelt eksisterende punkt slettes.]

Accidentel eller tilsigtet administration af store mængder af [særnavn] kan medføre bivirkninger såsom gastrointestinale gener, kvalme osv. Behandlingen er symptomatisk.

Punkt 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

[...]

[Nedenstående tekst slettes fra dette punkt]

Som aktivt stof indeholder [særnavn] det naturlige kønshormon 17 β -estradiol i en koncentration af 0,01 %. Estradiol er det mest potente naturlige østrogen og virker intracellulært. Foruden de typiske hormonale virkninger i den fødedygtige alder har estradiol også karakteristiske virkninger på huden. Ved ca. $\geq 0,01$ % topisk eller systemisk udvider estradiol kapillærerne og øger blodgennemstrømningen generelt. Østrogener stimulerer proliferationen af epitelceller i genitaleområdet og urinvejene og øger kollagensyntesen i huden.

Ligesom andre steroidhormoner virker estradiol direkte på den genetiske information (DNA) via specifikke receptorer. Estradiol virker således på transskriptionen (RNA-syntesen) og stimulerer derved syntesen af specifikke proteiner. Derudover har estradiol hurtige ikke-genomiske virkninger (signaltransduktion).

[Nedenstående tekst indsættes under dette punkt.]

Det aktive indholdsstof, syntetisk 17 β -estradiol, er kemisk og biologisk identisk med endogent humant estradiol.

Endogent 17 β -estradiol fremkalder og opretholder de primære og sekundære kvindelige køns karakteristika. Den biologiske virkning af 17 β -estradiol medieres gennem en række specifikke østrogenreceptorer. Steroid-receptorkomplekset bindes til cellernes DNA og inducerer syntesen af specifikke proteiner.

Modning af epitelet i vagina er østrogenafhængig. Østrogener øger antallet af superficielle og intermediære celler og nedsætter antallet af basalceller i et smear.

Østrogener holder pH i vagina omkring normalområdet (4,5), hvilket fremmer den normale bakterieflora.

Punkt 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

[Nedenstående tekst indsættes under dette punkt. Et eventuelt eksisterende punkt slettes.]

Ved vaginal applikation absorberes estradiol fra det vaginale epitel og indtræder i blodbanen i koncentrationer, der forbigående overstiger det postmenopausale interval.

Efter administration af en enkelt dosis på 2 g [særnavn], svarende til 200 µg estradiol, bestemtes følgende værdier: $AUC_{\delta 0-\infty} = 887,5$ pg/ml·h; $AUC_{\delta 0-tz} = 799,5$ pg/ml·h; $C_{\delta max} = 86,2$ pg/ml. Estradiols geometriske middelhalveringstid var 5,05 timer med stor interindividuel variabilitet. I et andet studie var den gennemsnitlige serumkoncentration af estradiol ved baseline og på dag 31 (dvs. ca. 36 timer efter administration af studiemedicinen på dag 29) henholdsvis 6,4 pg/ml og 15,1 pg/ml i [særnavn]-gruppen, og henholdsvis 4,4 pg/ml og 6,2 pg/ml i placebogruppen.

Estradiol metaboliseres hurtigt i leveren og tarmen til estron og efterfølgende til estriol. Omdannelsen af estradiol til estriol er irreversibel. Over 95 % af estriol udskilles i urinen, hovedsagelig som glukuronider.

Punkt 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

[Nedenstående tekst indsættes under dette punkt. Et eventuelt eksisterende punkt slettes.]

17β-estradiol er et velkendt stof. De ikke-kliniske studier frembragte ikke supplerende oplysninger med relevans for den kliniske sikkerhed udover dem, der er indeholdt i andre punkter af produktresuméet.

Punkt 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

[Nedenstående tekst slettes fra dette punkt]

[...] og kutan anvendelse på de ydre kønsorganer.

II. Indlægsseddel

[Den eksisterende produktinformation rettes (med indsættelse, erstatning eller sletning af tekst), så den er i overensstemmelse med den vedtagne ordlyd, som fremgår af det følgende]

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

[Nedenstående tekst slettes fra dette punkt]

[særnavn] er en creme, der indeholder estradiol til brug i skeden.

[særnavn] bruges:

Til behandling af svindbetingede (atrofiske) lidelser af skeden og venusbjerget, f.eks. skedekatar (atrofisk vaginitis), samleje-problemer, forsnævring af skeden (vaginal stenose) og svind af venusbjerget (vulvæ- atrofi) med brænden og kløe.

[Nedenstående tekst indsættes under dette punkt.]

[særnavn] er en creme, der bruges i skeden. Den indeholder estradiol.

- estradiol er et kvindeligt kønshormon
- det tilhører en gruppe hormoner, der kaldes østrogener
- det er nøjagtigt magen til det estradiol, der produceres af kvinders æggestokke

[særnavn] tilhører gruppen af lægemidler til hormonerstatning, der anvendes lokalt.

Det bruges til at lindre symptomer på overgangsalderen i skeden såsom tørhed eller irritation. Den lægelige betegnelse er "vaginal atrofi". Årsagen er et fald i indholdet af østrogen i kroppen. Dette sker naturligt efter overgangsalderen.

[særnavn] virker ved at erstatte det østrogen, der normalt produceres i æggestokkene. Det indføres i skeden, så hormonet frigives, hvor der er brug for det. Dette kan afhjælpe ubehag i skeden.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge [særnavn]

[Den nuværende tekst under dette punkt slettes og erstattes af nedenstående tekst.]

Når du er i behandling med [særnavn], kommer der en forbigående stigning i blodets indhold af estradiol hver gang, du har brugt lægemidlet. Indholdet i blodet kommer derved op over det normale hos kvinder efter overgangsalderen. Af sikkerhedsmæssige årsager skal du derfor ikke bruge [særnavn] længere end 4 uger.

Brug ikke [særnavn], hvis du får andre lægemidler til hormonerstatning såsom østrogen-tabletter, østrogen-plastre eller østrogen-gel til behandling af hedeture eller til forebyggelse af knogleskørhed.

Sygdomshistorie og regelmæssig kontrol

Hormonerstatningsbehandling medfører risici, der må tages i betragtning ved afgørelsen af, om du skal begynde at bruge [særnavn] eller skal blive ved med at bruge det.

Før du påbegynder (eller genoptager) hormonerstatningsbehandling, vil lægen spørge til tidligere sygdomme hos dig og dine slægtninge. Lægen kan beslutte at undersøge dig fysisk. Undersøgelsen kan bestå i undersøgelse af brysterne og/eller om nødvendigt en gynækologisk undersøgelse. Få brysterne undersøgt regelmæssigt som anbefalet af lægen.

Brug ikke [særnavn]:

- hvis du er **allergisk** over for **estradiol** eller et af de andre indholdsstoffer i [særnavn] (angivet i punkt 6 Yderligere oplysninger)
- hvis du har eller nogensinde har haft **brystkræft**, eller der er mistanke om, at du har det
- hvis du nogensinde har haft **en østrogenfølsom kræftsygdom**, såsom livmoderkræft, eller der er mistanke om, at du har det
- hvis du **bløder fra skeden** af ukendt årsag
- hvis du har **fortykkelse af livmoderslimhinden** (endometrie-hyperplasi), der ikke er under behandling
- hvis du har eller nogensinde har haft en **blodprop i en vene** (trombose), f.eks. i benene (dyb venetrombose) eller i lungerne (lungeemboli)
- hvis du har en **forstyrrelse i blodets koagulation** (såsom mangel på protein C, protein S eller antitrombin)
- hvis du har eller for nylig har haft en sygdom forårsaget af blodpropper i arterierne, såsom **hjerteranfald, slagtilfælde** eller **hjertekrampe (angina)**
- hvis du har eller nogensinde har haft en **leversygdom**, og prøverne for din leverfunktion ikke er blevet normale igen
- hvis du har den sjældne arvelige blodsygdom **“porfyri”**.

Hvis nogen af ovennævnte sygdomme viser sig for første gang, mens du bruger [særnavn], skal du straks holde op med at bruge det og kontakte lægen.

Vær ekstra forsigtig med at bruge [særnavn]

Før du begynder på behandlingen, skal du fortælle lægen, hvis du har eller nogensinde har haft nogen af følgende problemer. I så fald skal du gå oftere til kontrol hos lægen.

[særnavn] er til kortvarig (4 uger) lokal behandling i skeden, og kun en mindre del går over i blodet. Der er derfor kun en lille risiko for forværring eller tilbagevenden af følgende sygdomme under behandlingen med [særnavn]:

- Astma
- Epilepsi
- Sukkersyge
- Galdesten
- For højt blodtryk
- Migræne eller svær hovedpine
- Leversygdomme såsom en godartet leversvulst

- Forekomst og vækst af livmoderslimhinde uden for livmoderen (endometriose) eller fortykkelse af livmoderslimhinden (endometrie-hyperplasi)
- Otosklerose, en sygdom, der rammer trommehinden og giver nedsat hørelse
- Systemisk lupus erythematosus, en immunsygdom, der berører mange organer
- Øget risiko for en østrogenfølsom kræfttype (f.eks. hvis din mor, søster eller bedstemor har haft brystkræft)
- Øget risiko for en blodprop (se “Blodpropper i en vene (trombose)”)
- Knuder i livmoderen (fibromer)
- Meget højt indhold af fedtstoffer (triglycerider) i blodet
- Væskeophobning som følge af hjerte- og eller nyreproblemer.

Brug ikke [særnavn], hvis du bruger andre præparater til hormonerstatning såsom østrogentabletter, østrogenplastre eller østrogengel til behandling af hedeture eller forebyggelse af knogleskørhed.

Du skal holde op med at bruge [særnavn] og straks kontakte lægen,

hvis du bemærker noget af følgende:

- migrænelignende hovedpine, der optræder for første gang
- gulfarvning af huden eller det hvide af øjnene (gulsot). Det kan være tegn på leversygdom
- kraftig blodtryksstigning (symptomerne kan være hovedpine, træthed og svimmelhed)
- hvis du har nogen af sygdommene nævnt under “Brug ikke [særnavn]”

hvis du bliver gravid

hvis du bemærker tegn på en blodprop, såsom:

- ømme, hævede og røde ben
- pludselige smerter i brystet
- vejrtrækningsbesvær

Yderligere oplysninger findes under “Blodpropper i en vene (trombose)”.

Følgende risici er knyttet til hormonerstatningsbehandling, når hormonerne optages i blodet. Det vides ikke, om de samme risici er knyttet til lægemidler, der påføres lokalt, såsom [særnavn].

Hormonerstatningsbehandling og kræft

Fortykkelse af livmoderslimhinden (endometrie-hyperplasi) og livmoderkræft (endometrie-cancer)

Hormonerstatningsbehandling i længere tid med tabletter, som kun indeholder østrogen, kan øge risikoen for livmoderkræft. Det vides ikke, om der er samme risiko ved lokal brug af østrogen i skeden gennem længere tid (mere end et år) eller gentagne gange.

Hvis du får **gennembrudsblødning eller pletblødning**, er det normalt ikke noget at bekymre sig om, men du skal dog få en tid hos lægen. Det kan være et tegn på, at din livmoderslimhinde er fortykket.

Brystkræft

Der er påvist øget risiko for brystkræft ved hormonerstatningsbehandling med kombineret østrogen-gestagen og muligvis også med østrogen alene. Den forhøjede risiko afhænger af, hvor lang tid man bruger hormonerstatningsbehandling. Den forhøjede risiko viser sig i løbet af få år. Den vender dog tilbage til det normale i løbet af få år (højst 5), efter at man er holdt op med behandlingen.

For kvinder, som har fået fjernet livmoderen, og som i fem år bruger hormonerstatningsbehandling med østrogen alene, ses ingen eller kun let forhøjet risiko for brystkræft.

Sammenligning

Gennemsnitligt 9-14 ud af 1.000 kvinder i alderen 50-79 år, der ikke får hormonerstatningsbehandling, vil få stillet diagnosen brystkræft i løbet af en 5-års periode. Der vil være 13-20 tilfælde for hver 1.000 kvinder i alderen 50-79 år, som i 5 år får hormonerstatningsbehandling med østrogen-gestagen (dvs. 4-6 tilfælde ekstra).

Kontrollér dine bryster regelmæssigt. Gå til lægen, hvis du bemærker forandringer såsom:

- fordybninger i huden
- forandringer i brystvorterne
- enhver knude, der kan ses eller mærkes

Æggestokkræft

Æggestokkræft er sjælden. Der er beskrevet en let forhøjet risiko for æggestokkræft hos kvinder, som får hormonerstatningsbehandling i mindst 5-10 år.

Gennemsnitligt 2 ud af 1 000 kvinder i alderen 50-69 år, der ikke får hormonerstatningsbehandling, vil få stillet diagnosen æggestokkræft i løbet af en 5-års periode. Der vil være 13-20 tilfælde for hver 1 000 kvinder, der har fået hormonerstatningsbehandling i 5 år (dvs. 1 ekstra tilfælde).

Virkningen af hormonerstatningsbehandling på hjerte og kredsløb

Blodpropper i en vene (trombose)

Der er en 1,3-3 gange højere risiko for blodpropper i venerne hos brugere af hormonerstatningsbehandling end hos ikke-brugere. Risikoen er størst i det første år af behandlingen.

Blodpropper kan være alvorlige, og hvis en af dem vandrer til lungerne, kan det medføre smerter i brystet, stakåndethed, besvimelse eller endda død.

Efterhånden som du bliver ældre, stiger risikoen for en blodprop i venerne; risikoen er desuden øget, hvis noget af følgende gælder for dig. Sig det til lægen, hvis:

- du er forhindret i at gå i længere tid på grund af en større operation, tilskadekomst eller sygdom
- du er svært overvægtig ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$)
- du er tilbøjelig til at danne blodpropper og er derfor i langvarig behandling med medicin til forebyggelse af blodpropper

- en af dine nære slægtninge på et tidspunkt har haft en blodprop i benet, i lungerne eller i et andet organ
- du har systemisk lupus erythematosus
- du har kræft

Vedrørende tegn på blodprop: se “Du skal holde op med at bruge [særnavn] og straks kontakte lægen”.

Sammenligning

4-7 ud af 1.000 kvinder i 50'erne, der ikke får hormonerstatningsbehandling, vil få en blodprop i en vene i løbet af en 5-års periode.

Der vil være 9-12 tilfælde for hver 1 000 kvinder i 50'erne, som i 5 år har fået hormonerstatningsbehandling med østrogen-gestagen (dvs. 5 ekstra tilfælde).

Der vil være 5-8 tilfælde for hver 1 000 kvinder i 50'erne, som har fået fjernet livmoderen og i over 5 år har fået hormonerstatningsbehandling med østrogen alene (dvs. 1 ekstra tilfælde).

Hjertesygdomme (hjerteranfald)

Der er ingen beviser for, at hormonerstatningsbehandling forebygger hjerteranfald.

Kvinder over 60 år, som får hormonerstatningsbehandling med østrogen-gestagen, har en lidt større risiko for at få hjertesygdom end de, der ikke får hormonerstatningsbehandling.

Kvinder, der har fået fjernet livmoderen og er i behandling med østrogen alene, har ikke en forhøjet risiko for hjertesygdom.

Slagtilfælde

Risikoen for slagtilfælde er ca. 1,5 gange højere, hvis man får hormonerstatningsbehandling, end hvis man ikke får det. Med alderen stiger antallet af ekstra tilfælde af slagtilfælde ved brug af hormonerstatningsbehandling.

Sammenligning

Gennemsnitligt 8 ud af 1.000 kvinder i 50'erne, der ikke får hormonerstatningsbehandling, forventes at få et slagtilfælde i løbet af en 5-års periode, mens der vil være 11 tilfælde blandt 1.000 kvinder i 50'erne, som får hormonerstatningsbehandling (dvs. 3 ekstra tilfælde).

Andre tilstande

Hormonerstatningsbehandling forebygger ikke hukommelsessvækkelse. Der er i et vist omfang bevis for en øget risiko for hukommelsessvækkelse hos kvinder, der begynder at bruge hormonerstatningsbehandling efter 65-års alderen. Spørg lægen.

Bemærk

Cetylstearylalkohol kan forårsage lokal hudirritation (f.eks. kontaktdermatitis).

Brug ikke [særnavn] umiddelbart før samleje eller som smøremiddel, da det kan give bivirkninger hos din partner.

Vær særlig forsigtig med at bruge [særnavn] sammen med latex-produkter (f.eks. kondomer eller pessarer), da det indeholder hjælpestoffer, navnlig stearater, der kan nedsætte latex-produktets funktion, så det er mindre pålideligt.

Er slimhinden i din skede meget sart, skal du være forsigtig, når du fører applikatoren ind i skeden.

Brug af anden medicin sammen med [særnavn]

Interaktioner mellem [særnavn] og andre lægemidler er ikke undersøgt.

Graviditet og amning

[særnavn] er kun til brug hos kvinder efter overgangsalderen. Hvis du bliver gravid, skal du holde op med at bruge [særnavn] og kontakte lægen. [særnavn] må ikke anvendes under amning.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Ingen kendt virkning.

3. Sådan skal du bruge [særnavn]

[Nedenstående tekst indsættes under dette punkt, og den eksisterende tekst slettes]

Brug altid [særnavn] nøjagtigt som beskrevet i denne indlægsseddel. Spørg lægen eller apotekpersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Doseringsanvisninger, påføringsmetode og behandlingsvarighed

Følgende oplysninger gælder, medmindre lægen har givet andre anvisninger, da du fik ordineret [særnavn]. Følg altid anvisningerne for brug af [særnavn], da der ellers er risiko for, at det ikke virker, som det skal.

Sådan skal du bruge [særnavn]

[særnavn] er en creme til brug i skeden.

Der er begrænsede erfaringer med behandling af kvinder over 65 år.

Du kan begynde at bruge [særnavn] på en hvilken som helst dag, der passer dig.

[særnavn] skal påføres med en applikator.

Tøm indholdet af 1 fyldt applikator (= 2 g creme) i skeden før sengetid. I den første behandlingsuge skal [særnavn] bruges hver anden dag – dvs. med 48 timers mellemrum – derefter to gange om ugen (vedligeholdelsesdosis). Rengør applikatoren med varmt vand hver gang, du har brugt den. Behandlingen må ikke fortsætte ud over 4 uger. Når dit behandlingsforløb er afsluttet, skal du ikke bruge eventuelt overskydende indhold.

[Under dette punkt indsættes anvendelsen af cremen med applikatoren. Denne del af punkt 3 er ikke blevet ændret under denne procedure]

[...]

[Nedenstående tekst indsættes efter punktet “Rengør applikatoren efter brug”]

Hvis applikatoren er beskadiget, må du ikke bruge den, og du bedes underrette fremstilleren.

Hvor længe skal du bruge [særnavn]?

[særnavn] må ikke bruges længere end 4 uger.

Det vides ikke, om langvarig behandling eller gentagne behandlingsforløb vil medføre fortykkelse af livmoderslimhinden (endometrie-hyperplasi) og livmoderkræft. Derfor frarådes langvarig behandling ud over 4 uger. Hvis generne i skeden fortsætter ud over 4 uger, skal andre behandlingsmuligheder overvejes. Tal med lægen om det.

Hvis du får gennembrudsblødning eller pletblødning, skal du holde op med at bruge [særnavn]. Normalt er det ikke noget at bekymre sig om, men få alligevel en tid hos lægen.

Hvis du har brugt for meget [særnavn]

Hvis du bruger for meget [særnavn] en enkelt gang, kan der komme bivirkninger såsom kvalme. Tal med lægen eller apotekspersonalet.

Hvis du har glemt at bruge [særnavn]

Du må ikke tage en dobbeltdosis af [særnavn] som erstatning for en glemt enkeltdosis. Fortsæt med behandlingen, som du plejer.

Hvis du holder op med at bruge [særnavn]

Lægen vil forklare virkningerne af at holde op med behandlingen, og hvornår du skal holde op. Lægen vil også drøfte andre behandlingsmuligheder med dig.

4. Bivirkninger

[Nedenstående tekst indsættes under dette punkt, og den eksisterende tekst slettes]

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Bivirkninger inddeles i følgende kategorier efter hyppighed:

Meget almindelig:	flere end 1 af hver 10 behandlede
Almindelig:	1 til 10 patienter af hver 100 behandlede
Ikke almindelig:	1 til 10 patienter af hver 1.000 behandlede
Sjældent:	1 til 10 patienter af hver 10.000 behandlede
Meget sjældent:	færre end 1 af hver 10.000 behandlede patienter
Ikke kendt:	hyppigheden kan ikke vurderes ud fra de tilgængelige data

Ikke almindelig: forbigående let irritation i skeden (f.eks. kløe, brændende fornemmelse) og let udflåd kan forekomme.

Meget sjælden: allergiske reaktioner.

Følgende bivirkninger kan forekomme ved østrogenbehandling med tabletter eller plastre:

- galdeblæresygdom
- forskellige hudlidelser:
 - o misfarvning af huden, navnlig i ansigtet og på halsen (graviditetsmaske, kloasma)
 - o smertefuld knudeformet rødme af huden (erythema nodosum)
 - o udslæt med skydeskiveformet rødme eller sår (erythema multiforme)

Almindelig

Depression, hårtab, ledsmerter, lækramper, unormal blødning fra livmoderen, brystmerter, ømhed i brysterne, brystforstørrelse, udflåd fra brysterne, vægtstigning eller vægttab, stigning i blodets indhold af fedtstoffer (triglycerider)

Ikke almindelig

Vaginitis (betændelse i skeden) (herunder svampeinfektion på kønsorganerne), ændret sexlyst, humørforstyrrelser, svimmelhed, hovedpine, migræne, angst, ubehag ved brug af kontaktlinser (intolerans), blodpropper i en vene (trombose), kvalme, oppustethed, mavesmerter, unormal behåring (hirsutisme), kløe, udslæt og væskeansamling (ødem)

Følgende bivirkninger er blevet sat i forbindelse med østrogenbehandling som tabletter og/eller plastre:

- brystkræft
- fortykkelse af livmoderslimhinden (endometrie-hyperplasi) og livmoderkræft
- æggestokkræft
- blodpropper i venerne i benene og i lungerne (venøs tromboemboli)
- hjertesygdom
- slagtilfælde
- mistanke om hukommelsessvækkelse, hvis hormonerstatningsbehandlingen påbegyndes i en alder over 65 år

Du kan se mere om disse bivirkninger under punkt 2.

Hvis du får bivirkninger, skal du tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også bivirkninger, der ikke fremgår af denne indlægsseddel. Du kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)*. Ved at indberette bivirkninger kan du medvirke til at skaffe flere oplysninger om lægemidlets sikkerhed.

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

Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver alvorlig, eller hvis du får bivirkninger, der ikke er nævnt her.

Del B. - lægemidler indeholdende 0,005 w / w % estradiol / 0,4 w / w % prednisolon

[Den eksisterende produktinformation rettes (med indsættelse, erstatning eller sletning af tekst) i overensstemmelse med den vedtagne ordlyd, som fremgår af det følgende]

I. Produktresumé

Punkt 4.1 – Terapeutiske indikationer

[Ordlyden af indikationen slettes og erstattes af nedenstående tekst]

Initial kortvarig lokal behandling af akutte, lette hudsymptomer med inflammation, brænden og kløe i de ydre kønsorganer hos postmenopausale kvinder, hvor svagtvirkende kortikosteroider og estradiol er indiceret.

Punkt 4.2 Dosering og administration

[Nedenstående tekst indsættes og erstatter den eksisterende tekst i det pågældende punkt]

[særnavn] (ca. 1 cm creme) appliceres én gang dagligt i et tyndt lag med fingrene på de syge hudområder af de ydre kønsorganer og indgives forsigtigt.

Den maksimale dosis er én gang dagligt.

[særnavn] må ikke påføres intravaginalt eller på andre steder af de indre kønsorganer.

I de fleste tilfælde anvendes [særnavn] i 2-3 uger. Anvendelse i mere end 4 uger frarådes på grund af den potentielle systemiske eksponering for estradiol under behandlingen. På grund af indholdet af kortikosteroidet prednisolon i [særnavn] kan længerevarende brug medføre hudatrofi, hvilket yderligere øger den systemiske eksponering for estradiol.

[Nedenstående tekst slettes fra dette punkt]

Lægen vil tage stilling til behandlingstiden og yderligere behandling med en kortikosteroid-fri højdosis estradiol-creme eller en creme uden aktive stoffer.

[Nedenstående tekst indsættes under dette punkt]

[særnavn] bør ikke anvendes hos børn eller unge.

Punkt 4.3 Kontraindikationer

[Dette punkt skal indeholde hele den følgende tekst]

[særnavn] bør ikke anvendes i følgende tilfælde:

- Overfølsomhed over for estradiol, prednisolon, cetylstearylalkohol eller nogen af hjælpestofferne i [særnavn]
- diagnosticeret eller formodet benign eller malign østrogenafhængig tumor (f.eks. uterint leiomyom, endometriecancer)
- maligne østrogenafhængige tumorer i anamnesen
- uspecificeret genitalblødning
- ubehandlet endometriehyperplasi
- hudsygdomme i de ydre kønsorganer forårsaget af bakterie-, svampe- eller virusinfektioner

Punkt 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

[Nedenstående tekst indsættes under dette punkt. Det kan være nødvendigt at ændre den pågældende eksisterende tekst i henhold hertil]

Behandling med [særnavn] bør kun gives under klinisk overvågning. Ved uventet genital blødning bør behandlingen seponeres og årsagen udredes, hvilket kan indebære ultralydsundersøgelse af vagina samt endometriebiopsi til udelukkelse af endometriehyperplasi eller -malignitet.

Stimulation med østrogen alene kan medføre præmalign omdannelse i tilbageværende foci med endometriose. Forsigtighed tilrådes derfor ved anvendelse hos kvinder, der har fået foretaget hysterektomi på grund af endometriose, navnlig hvis der er tilbageværende endometriose.

[Nedenstående tekst slettes under dette punkt]

I følgende tilfælde må [særnavn] kun bruges med særlig forsigtighed efter forudgående grundig klinisk vurdering af risici og fordele:

- ved maligne østrogenafhængige tumorer i anamnesen
- ved uterustumorer (leiomyom, uterusmyom)

I følgende tilfælde må langvarig anvendelse af [særnavn] på større områder kun finde sted med særlig forsigtighed efter forudgående grundig klinisk vurdering af risici og fordele:

- endometriose

[Nedenstående tekst indsættes under dette punkt. Det kan være nødvendigt at ændre den pågældende eksisterende tekst i henhold hertil]

[særnavn] bør ikke anvendes umiddelbart før coitus eller som smøremiddel.

[Nedenstående tekst slettes fra dette punkt]

Under langvarig anvendelse bør patienten overvåges for mulige systemiske bivirkninger. Af sikkerhedsmæssige årsager må [særnavn] ikke anvendes hos børn og unge.

Punkt 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

[Nedenstående tekst indsættes under dette punkt]

Der foreligger ingen data.

[Nedenstående tekst slettes fra dette punkt]

Ingen kendte

Punkt 4.8 Bivirkninger

[Nedenstående tekst indsættes under dette punkt. Det kan være nødvendigt at ændre den pågældende eksisterende tekst i henhold hertil]

Patienten skal overvåges for mulige systemiske bivirkninger og hudatrofi. Derfor frarådes især langvarig behandling (>4 uger).

Systemorganklasse (MedDRA)	Ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$)	Meget sjælden ($< 1/10\ 000$)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Forbigående let hudirritation (f.eks. brændende fornemmelse, erytem)	Allergisk hudreaktion (kontakteksem)
Det reproduktive system og mammae	Pletblødning	

[...]

[Nedenstående tekst indsættes under dette punkt]

Indberetning af formodede bivirkninger

Indberetning af formodede bivirkninger efter godkendelse af lægemidlet er vigtig. Det muliggør løbende overvågning af lægemidlets benefit/risk-forhold. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V*](#).

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

Punkt 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

[...]

Estradiol

[Nedenstående tekst indsættes under dette punkt. Det kan være nødvendigt at ændre den pågældende eksisterende tekst i henhold hertil]

[særnavn] indeholder det aktive stof 17 β -estradiol (0,005 %). Estradiol er det mest potente naturlige østrogen og virker intracellulært.

[Hele nedenstående tekst slettes fra dette punkt]

Foruden sine typiske hormonale virkninger i den fødedygtige alder har estradiol også karakteristiske virkninger på huden. Ved ca. $\geq 0,01$ % topisk eller systemisk udvider estradiol kapillærerne og øger blodgennemstrømningen generelt. Østrogener stimulerer proliferationen af epitelceller i genitalieområdet og urinvejene og øger kollagensyntesen i huden.

Ligesom andre steroidhormoner virker estradiol direkte på den genetiske information (DNA) via specifikke receptorer efter systemisk administration. estradiol virker således på transskriptionen (RNA-syntesen) og stimulerer derved syntesen af specifikke proteiner. Derudover har estradiol hurtige ikke-genomiske virkninger (signaltransduktion).

[...]

Prednisolon

[Nedenstående tekst indsættes under dette punkt. Det kan være nødvendigt at ændre den pågældende eksisterende tekst i henhold hertil]

Ifølge den gældende standardklassificering af topiske kortikosteroider i svage (I), moderat potente (II), potente (III) og meget potente (IV) hører prednisolon – der er nært beslægtet med naturligt hydrocortison (= cortisol) – til den første gruppe. Prednisolon er derfor særligt egnet til behandling af inflammatoriske dermatoser i problemområder, da det har svag antiinflammatorisk, antiallergisk og antipruritisk virkning.

Punkt 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Estradiol

[Nedenstående tekst indsættes under dette punkt. Det kan være nødvendigt at ændre den pågældende eksisterende tekst i henhold hertil]

Der er ikke udført studier af den dermale absorption af estradiol fra de kvindelige ydre kønsorganer ved behandling med [særnavn].

[...]

II. Indlægsseddel

[Den eksisterende produktinformation rettes (med indsættelse, erstatning eller sletning af tekst) i overensstemmelse med den vedtagne ordlyd, som fremgår af det følgende]

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

[særnavn] er et lægemiddel, der indeholder estradiol og prednisolon.

Terapeutiske indikationer (hvad det anvendes til):

[Ordlyden af indikationen slettes og erstattes af nedenstående tekst]

Indledende kortvarig udvendig behandling af akutte, lette hudsymptomer med irritation, brænden og kløe på de ydre kønsorganer hos kvinder efter overgangsalderen, når det er hensigtsmæssigt at anvende svagtvirkende steroid (binyrebarkhormon) og estradiol.

[Nedenstående tekst slettes]

Crement [særnavn] anvendes hos kvinder til behandling af svindbetingede (atrofiske) lidelser på venusbjerget og langvarige hudgener med kløe (Lichen sclerosus) af de ydre kønsorganer.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT BRUGE [særnavn]

Brug ikke [særnavn]

[Dette punkt skal og må kun indeholde hele den følgende tekst]

- hvis du ved, at du er overfølsom (allergisk) over for estradiol, prednisolon, cetylstearylalkohol eller nogen af de andre indholdsstoffer i [særnavn].
- hvis du har en østrogenfølsom godartet eller ondartet svulst såsom fibromer (knuder) i livmoderen eller livmoderkræft, eller hvis der er mistanke om, at du har det
- hvis du nogensinde har haft en østrogenfølsom ondartet svulst
- hvis du bløder fra skeden af ukendt årsag
- hvis du har ubehandlet fortykkelse af livmoderslimhinden (endometrie-hyperplasi)
- hvis du har bakterie-, svampe- eller virusbetingede sygdomme i de ydre kønsorganer

Vær ekstra forsigtig med at bruge [særnavn]

[Nedenstående tekst indsættes under dette punkt. Det kan være nødvendigt at ændre den pågældende eksisterende tekst i henhold hertil]

- Du må kun bruge [særnavn] under lægeligt opsyn. Der er specielt vigtigt, at du holder op med at bruge [særnavn] og kontakter din læge, hvis du uventet begynder at bløde fra skeden
- hvis du har eller har haft livmoderslimhinde uden for livmoderen (endometriose) og har fået fjernet livmoderen (hysterektomi)
- hvis du anvender [særnavn] sammen med produkter af latex (f.eks. kondom, pessar). Dette lægemiddel indeholder inaktive hjælpestoffer (navnlig stearater), der kan forringe funktionen af latex-produkter, så de bliver mindre pålidelige
- du må ikke bruge [særnavn] umiddelbart før samleje eller som smøremiddel.

[Nedenstående tekst slettes]

Under langvarig anvendelse skal du være opmærksom på eventuelle virkninger på hele kroppen.

Af sikkerhedsmæssige årsager må [særnavn] ikke anvendes hos børn eller unge.

[...]

3. SÅDAN SKAL DU BRUGE [særnavn]

[...]

[Nedenstående tekst indsættes under dette punkt. Det kan være nødvendigt at ændre den pågældende eksisterende tekst i henhold hertil]

Du skal påføre [særnavn] i et tyndt lag (en stribe salve på ca. 1 cm) én gang dagligt på de berørte hudområder af de ydre kønsorganer med fingrene og indgnide det forsigtigt. Du må ikke påføre [særnavn] i skeden eller andre steder på de indre kønsorganer.

Den maksimale dosis er én gang dagligt.

I de fleste tilfælde anvendes [særnavn] i 2-3 uger. Langvarig behandling ud over 4 uger frarådes.

[Nedenstående tekst slettes]

Lægen vil tage stilling til, hvor længe du skal bruge cremen, og om du skal have yderligere behandling med en creme, der er kortikosteroid-fri, men indeholder en høj dosis af estradiol, eller en creme uden aktive stoffer.

[Nedenstående tekst indsættes]

[særnavn] bør ikke anvendes hos børn eller unge.

[...]

4. BIVIRKNINGER

[...]

[Nedenstående tekst slettes]

Ved langvarig anvendelse skal du være på vagt over for eventuelle virkninger på hele kroppen (f.eks. smerter i brystet) og tynd hud (hudatrofi).

[...]

[Nedenstående tekst indsættes]

Hvis du får bivirkninger, skal du tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også bivirkninger, der ikke fremgår af denne indlægsseddel. Du kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#)^{*}. Ved at indberette bivirkninger kan du medvirke til at skaffe flere oplysninger om sikkerheden af dette lægemiddel.

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