

Anhang III

Änderungen relevanter Abschnitte der Produktinformation

Anmerkung:

Die vorliegenden Änderungen der relevanten Abschnitte der Zusammenfassung der Arzneimittelmerkmale und der Packungsbeilage sind das Ergebnis des Verweisungsverfahrens.

Die Produktinformation kann nachfolgend von den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten, ggf. in Zusammenarbeit mit dem Referenzmitgliedstaat, gemäß den in Kapitel 4, Titel III der Richtlinie 2001/83/EG festgelegten Verfahrensweisen aktualisiert werden.

A. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- **Abschnitt 1 Bezeichnung des Arzneimittels**

[Die Stärke sollte in diesem Abschnitt in Mikrogramm/g angegeben werden]

{Name (Phantasiebezeichnung) Stärke (in Mikrogramm/g)¹ Darreichungsform}

[...]

- **Abschnitt 4.1 Anwendungsgebiete**

[Der bestehende Text in diesem Abschnitt sollte gelöscht und der folgende Text eingefügt werden]

Behandlung der Symptome vaginaler Atrophie bei Estrogenmangel in der Postmenopause bei Frauen.

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung von Frauen über 65 Jahren vor.

- **Abschnitt 4.2. Dosierung und Art der Verabreichung**

[Der bestehende Text dieses Abschnitts sollte durch den folgenden Text ersetzt werden]

Sowohl für den Beginn als auch für die Fortführung einer Behandlung postmenopausaler Symptome ist die niedrigste wirksame Dosis für die kürzest mögliche Behandlungsdauer anzuwenden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Art der Verabreichung:

Creme zur vaginalen Anwendung

[Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] sollte mit einem Applikator angewendet werden.

Nach Gebrauch ist der Applikator jeweils mit warmem Wasser zu reinigen.

Die Behandlung kann an jedem beliebigen Tag begonnen werden.

[Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] sollte nicht unmittelbar vor dem Geschlechtsverkehr oder als Gleitmittel angewendet werden, um mögliche unerwünschte Wirkungen beim Partner zu vermeiden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von [Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] und Latexprodukten (z. B. Kondome, Diaphragmen) kann es wegen der in [Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] enthaltenen Hilfsstoffe (andere Bestandteile, insbesondere Stearate) zur Verminderung der Funktionsfähigkeit und damit zur Beeinträchtigung der Zuverlässigkeit dieser Produkte kommen.

Anfangsdosis: 1 Applikatorfüllung (= 2 g Creme) vor der Nachtruhe einführen. Die Creme sollte eine Woche lang an jedem 2. Tag, also in 48-stündigen Intervallen, aufgetragen werden.

Erhaltungsdosis für bis zu 2-4 Wochen: 1 Applikatorfüllung (= 2 g Creme) zweimal pro Woche vor der Nachtruhe einführen.

[Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] sollte für eine einmalige Behandlungsphase von bis zu 4 Wochen angewendet werden.

¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/compilation-quality-review-documents-decisions-stylistic-matters-product-information_en.pdf

Die endometriale Sicherheit im Falle einer längeren Behandlung und bei wiederholten Behandlungsverläufen ist nicht bekannt. Aufgrund der systemischen Exposition während der Behandlung mit [Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] wird eine längere Behandlung über 4 Wochen hinaus nicht empfohlen. Es sind keine zusätzlichen Gestagene erforderlich, wenn [Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] für bis zu 4 Wochen angewendet wird. Sollten die Symptome länger als 4 Wochen anhalten, sind andere Behandlungsmöglichkeiten in Erwägung zu ziehen.

Sollten unerwartete Blutungen auftreten, muss die Behandlung mit [Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] unterbrochen werden, bis die Blutungsursache abgeklärt wurde (siehe Abschnitt 4.4 „Endometriale Sicherheit“).

Wenn die Anwendung einer Dosis vergessen wurde, sollten Patientinnen diese sobald wie möglich nachholen. Die Anwendung einer doppelten Dosis sollte vermieden werden.

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung von Frauen über 65 Jahren vor.

Kinder und Jugendliche

[Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] soll nicht bei Kindern oder Jugendlichen angewendet werden.

- **Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen**

[Der bestehende Text dieses Abschnitts sollte durch den folgenden Text ersetzt werden]

[Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] darf nicht angewendet werden:

- bei bekannter, früherer oder vermuteter Brustkrebserkrankung
- bei bekannten oder vermuteten estrogenabhängigen malignen Tumoren oder Verdacht darauf (z. B. Endometriumkarzinom)
- bei nicht diagnostizierten Blutungen im Genitalbereich
- bei unbehandelter Endometriumhyperplasie
- bei vorangegangener oder bestehender venöser Thromboembolie (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)
- bei bekannten thrombophilen Erkrankungen (z. B. Protein C-, Protein S- oder Antithrombinmangel, siehe Abschnitt 4.4)
- bei aktiven oder kürzlich aufgetretenen arteriellen thromboembolischen Erkrankungen (z. B. Angina pectoris, Myokardinfarkt)
- bei akuter Lebererkrankung oder früherer Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte noch nicht normalisiert haben
- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei Porphyrie.

- **Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

[Der bestehende Text dieses Abschnitts sollte durch den folgenden Text ersetzt werden]

Bei der Behandlung von postmenopausalen Symptomen sollte eine Hormonersatztherapie (HET) lediglich bei Symptomen, die sich negativ auf die Lebensqualität auswirken, begonnen werden. In jedem Falle sollte eine Nutzen-Risiko-Abwägung mindestens einmal pro Jahr erfolgen und eine HET-Behandlung nur fortgeführt werden, solange der Nutzen die Risiken überwiegt.

[Name (Phantasiebezeichnung) des Arzneimittels] sollte nicht bei Patientinnen angewendet werden, die sich einer systemischen Hormonersatztherapie (HET) unterziehen.

Während der Behandlung mit [Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] steigt der Plasmaestradiolspiegel über den physiologischen Bereich postmenopausaler Frauen an.

Daher ist die Behandlungsdauer aus Sicherheitsgründen auf maximal 4 Wochen begrenzt. Aufgrund möglicher systemischer Wirkungen ist erhöhte Vorsicht erforderlich.

Medizinische Untersuchung/Nachuntersuchung

Vor Beginn bzw. Wiederaufnahme einer Hormontherapie sind eine vollständige Anamnese der Patientin sowie ihrer Familie zu erheben. Eine körperliche Untersuchung (einschließlich Becken und Brüste) sollte sich daran orientieren und Gegenanzeigen und Warnhinweise hinsichtlich der Anwendung berücksichtigen. Während der Behandlung werden regelmäßige Kontrollen empfohlen, deren Häufigkeit und Art sich nach der individuellen Risikosituation der Frau richten. Die Frauen sollten darüber aufgeklärt werden, welche Veränderungen der Brüste sie dem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal mitteilen müssen. Untersuchungen einschließlich Bildgebungsverfahren wie z. B. Mammographie sollten gemäß den aktuell geltenden Screening-Verfahren durchgeführt und den klinischen Bedürfnissen der Patientin angepasst werden.

Überwachungsbedürftige gesundheitliche Voraussetzungen

Sofern nachfolgend angeführte Gesundheitsbeschwerden oder -risiken vorliegen, diese in der Vorgeschichte bestanden und/oder sich während einer Schwangerschaft oder einer vorausgegangenen Hormontherapie verschlechtert haben, sollte die Patientin sorgfältig beobachtet werden. Dabei sollte Beachtung finden, dass die folgenden Gesundheitszustände während einer Estrogenbehandlung erneut auftreten oder sich verschlechtern können, insbesondere:

- Leiomyom (Uterusmyom) oder Endometriose
- Risikofaktoren für thromboembolische Störungen (siehe unten)
- Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumoren, z. B. Mammakarzinom bei Verwandten ersten Grades
- Hypertonie
- Erkrankungen der Leber (z. B. Leberadenom)
- Diabetes mellitus mit oder ohne Beteiligung von Gefäßen
- Cholelithiasis
- Migräne oder (starke) Kopfschmerzen
- systemischer Lupus erythematodes
- Endometriumhyperplasie in der Vorgeschichte (siehe unten)
- Epilepsie
- Asthma
- Otosklerose

Gründe für einen sofortigen Therapieabbruch

Die Therapie ist bei Vorliegen einer Gegenanzeige sowie in den folgenden Situationen abzubrechen:

- Ikterus oder Verschlechterung der Leberfunktion
- signifikante Erhöhung des Blutdrucks
- erneutes Einsetzen migräneartiger Kopfschmerzen
- Schwangerschaft

Endometriumhyperplasie und -karzinom

Bei Frauen mit intaktem Uterus ist das Risiko einer Endometriumhyperplasie bzw. eines Endometriumkarzinoms erhöht, wenn Estrogene über einen längeren Zeitraum allein verabreicht werden. Das Risiko eines Endometriumkarzinoms ist bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie in Abhängigkeit von der Therapiedauer und der Dosierung 2-12-fach höher verglichen mit Nichtanwenderinnen. Nach Beendigung der Therapie kann das Risiko über mindestens 10 Jahre erhöht bleiben.

Schätzungen des Risikos basieren auf Daten bei systemischer Exposition (HET). Die Endometriumsicherheit von [Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] im Falle einer längeren Behandlung und wiederholter Behandlungsverläufe wurde nicht in klinischen Studien untersucht und ist daher nicht bekannt. Aufgrund der systemischen Exposition während der Behandlung mit [Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] wird eine längere Behandlung über einen einmaligen Behandlungszeitraum von länger als 4 Wochen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Treten während der Therapie Blutungen oder Schmierblutungen auf, sollte eine Untersuchung hinsichtlich der Ursache durchgeführt werden, die u. a. mit einer Endometriumbiopsie eine Endometriummalignität ausschließen kann.

Frauen sollten darauf hingewiesen werden, dass sie ihren Arzt aufsuchen sollten, wenn während der Behandlung mit [Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] Blutungen oder Schmierblutungen auftreten.

Ungehinderte Estrogenstimulation kann zu einer prämaligen oder malignen Transformation residueller Endometrioseherde führen. Daher ist bei der Anwendung des Produkts bei Frauen, die sich zuvor aufgrund von Endometriose einer Hysterektomie unterzogen haben, Vorsicht geboten, insbesondere wenn bekannt ist, dass bei ihnen eine residuale Endometriose vorhanden ist.

Brustkrebs

Die gesamten bekannten Daten lassen auf ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie erhalten, schließen. Dies gilt möglicherweise auch für eine Estrogen-Monotherapie und ist von der Dauer der HET abhängig.

In der WHI-Studie wurde kein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen mit Hysterektomie festgestellt, die eine Estrogen-Monotherapie anwenden. In Beobachtungsstudien wurde ein erhöhtes Brustkrebsrisiko festgestellt, das im Vergleich zu Estrogen-Gestagen-Anwenderinnen jedoch substantiell geringer ist.

Das erhöhte Risiko zeigt sich innerhalb von einigen Anwendungsjahren, kehrt jedoch nach Abbruch der Behandlung innerhalb von einigen (höchstens fünf) Jahren zum Ausgangswert zurück.

HET, besonders eine Estrogen-Gestagen-Kombinationstherapie, erhöht die Dichte mammographischer Aufnahmen, was die radiologische Erkennung von Brustkrebs beeinträchtigen kann.

Ovarialkarzinom

Ovarialkarzinom ist viel seltener als Brustkrebs.

Epidemiologische Daten aus einer großen Metaanalyse weisen auf ein leicht erhöhtes Risiko bei Frauen hin, die eine Estrogen-Monotherapie oder eine kombinierte Estrogen-Gestagen-HRT anwenden, wobei sich dieses Risiko innerhalb von 5 Jahren der Anwendung manifestiert und nach Abbruch der Behandlung mit der Zeit abnimmt.

Einige Studien einschließlich der WHI-Studie legen dar, dass die Anwendung einer kombinierten HET ein ähnliches oder etwas geringeres Risiko als das einer Estrogen-Monotherapie mit sich bringen kann (siehe Abschnitt 4.8).

Venöse Thromboembolie

Eine HET ist mit einem 1,3-3-fach höheren Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie (VTE), d. h. einer tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie verbunden. Das Auftreten eines solchen Ereignisses ist im ersten Jahr einer HET wahrscheinlicher als zu einem späteren Zeitpunkt.

Patientinnen mit bekannten thrombophilen Zuständen haben ein erhöhtes Risiko für eine VTE, und eine HET kann dieses Risiko noch verstärken. Eine HET ist daher bei diesen Patientinnen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Zu den allgemein anerkannten Risikofaktoren für eine VTE gehören die Anwendung von Estrogenen, höheres Alter, große Operationen, Adipositas aufgrund von längerer Immobilisierung (BMI > 30 kg/m²), Schwangerschaft/Postpartalperiode, systemischer Lupus erythematodes (SLE) und Krebs. Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen bei VTE.

Wie bei allen postoperativen Patienten müssen vorbeugende Maßnahmen zur Verhinderung einer VTE nach der Operation berücksichtigt werden. Wenn nach einer geplanten Operation mit einer längeren Ruhigstellung zu rechnen ist, wird ein Abbruch der Behandlung mit [Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] empfohlen. Bei Frauen ohne VTE in der persönlichen Krankengeschichte, bei denen aber ein Verwandter 1. Grades in der Krankengeschichte eine Thrombose im jugendlichen Alter aufweist, sollte nach sorgfältiger Beratung in Bezug auf die Einschränkungen (nur ein Teil der thrombophilen Erkrankungen wird während eines Screenings erkannt) ein Screening angeboten werden.

Wird eine thrombophile Erkrankung identifiziert, die sich in der Familienanamnese in Form von Thrombosen bei Familienmitgliedern äußert oder schwerwiegend ist (wie z. B. C-Protein-, S-Protein oder Antithrombin-Mangel oder eine Kombination dieser Störungen), ist eine HET kontraindiziert.

Bei Frauen, die bereits eine chronische gerinnungshemmende Therapie erhalten, muss das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer HET sorgfältig abgewogen werden.

Die Behandlung ist sofort abzubrechen, wenn Symptome einer VTE auftreten. Die Patientinnen sollten darauf aufmerksam gemacht werden, sofort einen Arzt aufzusuchen, wenn mögliche Symptome eines thromboembolischen Ereignisses auftreten (z.B. schmerzhaftes Anschwellen eines Beines, plötzliche Schmerzen im Brustkorb, Dyspnoe).

Koronare Herzkrankheit (KHK)

Aus randomisierten, kontrollierten klinischen Studien gibt es keine Hinweise auf einen Schutz gegen einen Myokardinfarkt bei Frauen mit oder ohne vorbestehende KHK, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen- oder Estrogen-Monotherapie erhielten.

In randomisierten, kontrollierten Studien wurde kein erhöhtes KHK-Risiko bei Frauen mit Hysterektomie, die sich einer Estrogen-Monotherapie unterziehen, festgestellt.

Ischämischer Schlaganfall

Eine kombinierte Estrogen-Gestagen- und eine Estrogen-Monotherapie sind mit einem bis zu 1,5-fach höheren Schlaganfallrisiko verbunden. Das relative Risiko ändert sich nicht mit dem Alter oder der Zeit seit der Menopause. Da das grundlegende Risiko aber stark altersabhängig ist, steigt das Gesamtschlaganfallrisiko bei Patientinnen, die eine HET erhalten, mit dem Alter an.

Sonstige Erkrankungen

Da Estrogene eine Flüssigkeitsretention verursachen können, sollten Patientinnen mit Herz- bzw. Nierenfunktionsstörungen sorgfältig überwacht werden.

Frauen mit einer Vorerkrankung mit Hypertriglyzeridämie sollten während einer Estrogensersatztherapie oder einer HET engmaschig überwacht werden, da in seltenen Fällen unter einer Estrogentherapie massiv erhöhte Plasmatriglyzeridspiegel, die zu Pankreatitis führen, beschrieben wurden.

Estrogene erhöhen die Konzentration des Thyroxin-bindenden Globulins (TBG), was zu einer erhöhten Gesamtkonzentration an zirkulierenden Schilddrüsenhormonen (gemessen anhand von proteingebundenem Jod (PBI)), erhöhten T4-Konzentrationen (anhand von Säulenchromatographie oder Radioimmunassay) oder T3-Konzentrationen (anhand von Radioimmunassay) führt. Die T3-Bindungskapazität ist herabgesetzt, was die erhöhte TBG-Konzentration widerspiegelt. Die Konzentrationen an freiem T4 und freiem T3 sind unverändert. Andere Bindeproteine können im Serum erhöht sein, d. h. Transcortin (CBG) und Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG), was zu einer höheren Konzentration an zirkulierenden Kortikosteroiden bzw. Sexualsteroiden führt. Die Konzentrationen freier oder biologisch aktiver Hormone sind unverändert. Andere Plasmaproteine können erhöht sein (Angiotensinogen/Reninsubstrat, Alpha-1-Antitrypsin, Ceruloplasmin).

Eine HET verbessert nicht die kognitive Funktion. Basierend auf der WHI-Studie gibt es einige Hinweise für ein erhöhtes Risiko einer möglichen Demenz bei Frauen, die nach dem 65. Lebensjahr eine kontinuierliche kombinierte HET oder Estrogen-Monotherapie beginnen.

Lokale unerwünschte Ereignisse

Intravaginale Applikatoren können geringe lokale Traumata verursachen, insbesondere bei Frauen mit schwerer vaginaler Atrophie.

Hilfsstoffe Benzylalkohol und Cetylstearylalkohol

[Für Montavit-Produkte sollte der folgende Satz anstelle des vorhergehenden Satzes verwendet werden]

Hilfsstoffe Benzylalkohol, Cetylstearylalkohol und Propylenglycol

Dieses Arzneimittel enthält [Menge in mg] Benzylalkohol pro Anwendungsdosis. Benzylalkohol kann eine leichte lokale Reizung verursachen.

Dieses Arzneimittel enthält Cetylstearylalkohol, der eine lokale Hautreizung (z. B. Kontaktdermatitis) hervorrufen kann.

[Für Montavit-Produkte sollte hier zusätzlich Folgendes angegeben werden]

Dieses Arzneimittel enthält [Menge in mg] Propylenglycol pro Anwendungsdosis.

- **Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

[Der bestehende Text dieses Abschnitts sollte durch den folgenden Text ersetzt werden]

Es wurden keine Studien zu Wechselwirkungen von [Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] mit anderen Arzneimitteln durchgeführt.

Der Stoffwechsel von Estrogenen kann durch die gleichzeitige Verabreichung von Substanzen erhöht werden, die bekanntermaßen wirkstoffmetabolisierende Enzyme, insbesondere Cytochrom-P450-Enzyme, induzieren, wie Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) und Antiinfektiva (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz).

Obwohl Ritonavir und Nelfinavir als starke Inhibitoren bekannt sind, zeigen sie hingegen bei gleichzeitiger Verabreichung mit Steroidhormonen induzierende Eigenschaften. Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können den Metabolismus von Estrogenen induzieren.

Klinisch kann ein erhöhter Metabolismus von Estrogenen zu einer verringerten Wirkung und zu Veränderungen des Blutungsprofils des Uterus führen.

Durch die vaginale Anwendung wird der First-Pass-Effekt in der Leber umgangen, sodass vaginal angewendete Estrogene möglicherweise weniger durch Enzyminduktoren beeinflusst werden als oral eingenommene Hormone.

- **Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

[Der bestehende Text dieses Abschnitts sollte durch den folgenden Text ersetzt werden]

Schwangerschaft

[Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] ist während der Schwangerschaft nicht indiziert. Wenn während der Behandlung mit [Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] eine Schwangerschaft eintritt, sollte die Behandlung sofort abgebrochen werden. Die Ergebnisse der meisten epidemiologischen Studien, die für die unbeabsichtigte Estrogen-Exposition bei Feten relevant sind, haben bisher keinen Hinweis auf eine teratogene oder fetotoxische Wirkung ergeben.

Stillzeit

[Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

- **Abschnitt 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

[Der bestehende Text dieses Abschnitts sollte durch den folgenden Text ersetzt werden]

Es ist sehr unwahrscheinlich, dass [Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] Auswirkung auf die Aufmerksamkeit und Koordination hat.

- **Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen**

[Der bestehende Text dieses Abschnitts sollte durch den folgenden Text ersetzt werden]

Erfahrung nach der Marktzulassung

Die folgenden mit [Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] in Verbindung gebrachten Nebenwirkungen wurden berichtet:

Systemorganklasse (MedDRA)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)	Sehr selten ($< 1/10.000$)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Vorübergehend leichte lokale Reizungen (z. B. Juckreiz, Brennen). Leichter Ausfluss	Überempfindlichkeitsreaktion der Haut (allergisches Kontaktekzem)

Die folgenden Nebenwirkungen wurden mit oraler und/oder transdermaler Estrogentherapie in Verbindung gebracht (Klasseneffekte):

Systemorganklasse	Häufig $\geq 1/100$ bis $< 1/10$ ($\geq 1\%$ und $< 10\%$)	Gelegentlich $> 1/1000$ bis $< 1/100$ ($> 0,1\%$ und $< 1\%$)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Vaginitis, einschließlich vaginale Candidose
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit
Psychiatrische Erkrankungen	Depression	Veränderungen der Libido, Stimmungsschwankungen
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel, Kopfschmerzen, Migräne, Angstzustände
Augenerkrankungen		Kontaktlinsenunverträglichkeit
Gefäßerkrankungen		Venenthrombose, Lungenembolie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Blähungen, Bauchschmerzen
Leber- und Gallenerkrankungen		Gallenblasenerkrankungen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie	Chloasma/Melasma, Hirsutismus, Pruritus, Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie, Beinkrämpfe	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Anomale Gebärmutterblutungen (Durchbruchblutungen/Schmierblutungen), Brustschmerzen,	

	Brustspannen, Brustvergrößerung, Brustsekretion, Leukorrhoe	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ödeme
Untersuchungen	Gewichtsveränderungen (Zu- oder Abnahme), erhöhte Triglyceridwerte	

Sonstige Risiken

Andere Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang mit Estrogen-Gestagen-Behandlungen berichtet.

- Erkrankungen der Haut und Unterhaut: Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura
- Mögliche Demenz bei Patientinnen, die älter als 65 Jahre sind (siehe Abschnitt 4.4)
- Gallenblasenerkrankungen

Brustkrebsrisiko

- Bei Frauen, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie über mehr als 5 Jahre erhielten, wurde über ein bis zu 2-fach erhöhtes Risiko für eine Brustkrebsdiagnose berichtet.
- Jegliches erhöhte Risiko bei Frauen, die eine Estrogen-Monotherapie erhalten, ist deutlich geringer als bei Frauen, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie anwenden.
- Die Höhe des Risikos hängt von der Anwendungsdauer ab (siehe Abschnitt 4.4).
- Die Ergebnisse der größten randomisierten, placebokontrollierten Studie (WHI-Studie) und der größten epidemiologischen Studie (MWS) werden im Folgenden präsentiert.

Million Women Study - Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5 Jahren Anwendung

Altersbereich (Jahre)	Zusätzliche Fälle pro 1000 HET-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren*	Relatives Risiko[#]	Zusätzliche Fälle pro 1000 HET-Anwenderinnen über 5 Jahre (95 %-KI)
Estrogen-Monotherapie			
50 - 65	9 - 12	1,2	1 - 2 (0 - 3)
Kombinierte Estrogen-Gestagen-HET			
50 - 65	9 - 12	1,7	6 (5 - 7)
* Bezogen auf Baseline-Inzidenzen in entwickelten Ländern. # Gesamtes relatives Risiko. Das relative Risiko ist nicht konstant, sondern steigt mit der Therapiedauer an. Hinweis: Da die zugrunde liegende Inzidenz für Brustkrebs innerhalb der EU-Staaten variiert, verändert sich auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.			

US-WHI-Studien - Zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger Anwendung

Altersbereich (Jahre)	Inzidenz pro 1000 Frauen im Placebo-Arm über 5 Jahre	Relatives Risiko und 95 %-KI	Zusätzliche Fälle pro 1000 HET-Anwenderinnen über 5 Jahre (95 %-KI)
CEE⁺-Estrogen-Monotherapie			
50 - 79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0)*
CEE+MPA Estrogen & Gestagen #			
50 - 79	17	1,2 (1,0 - 1,5)	+4 (0 - 9)
* WHI-Studie bei Frauen mit Hysterektomie, die kein erhöhtes Brustkrebsrisiko zeigten. # Wurde die Analyse auf Frauen beschränkt, die vor der Studie keine HET erhielten, zeigte sich während der ersten 5 Jahre der Behandlung kein erhöhtes Risiko. Nach 5 Jahren war das Risiko gegenüber Nichtanwenderinnen erhöht. +) konjugierte equine Estrogene			

Endometriumhyperplasie und -karzinom

Postmenopausale Frauen mit Uterus

Das Risiko für ein Endometriumkarzinom bei Frauen mit Uterus, die keine HET anwenden, beträgt 5 Fälle pro 1000 Frauen. In Abhängigkeit von der Dauer der Estrogen-Monotherapie und der Estrogendosis variierte das erhöhte Risiko für ein Endometriumkarzinom in epidemiologischen Studien zwischen 5 und 55 zusätzlich diagnostizierten Fällen pro 1000 Frauen im Alter von 50 bis 65 Jahren.

Ovarialkarzinom

Die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie oder einer kombinierten Estrogen-Gestagen-HET wurde mit einem leicht erhöhten Risiko einer Ovarialkarzinomdiagnose in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.4).

Bei einer Metaanalyse von 52 epidemiologischen Studien wurde ein erhöhtes Risiko eines Ovarialkarzinoms bei Frauen, die gegenwärtig eine HET anwenden, im Vergleich zu Frauen, die nie eine HET angewendet haben, festgestellt (RR 1,43, 95 %-KI 1,31-1,56). Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die eine HET über 5 Jahre anwenden, bedeutet dies etwa 1 zusätzlichen Fall pro 2000 Anwenderinnen. Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die sich keiner HET-Behandlung unterziehen, werden durchschnittlich 2 von 2000 Frauen innerhalb von 5 Jahren mit Ovarialkarzinom diagnostiziert.

Risiko für venöse Thromboembolien

Eine HET ist mit einem 1,3-3-fach höheren relativen Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie (VTE), d. h. einer tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie verbunden. Das Auftreten eines solchen Ereignisses ist im ersten Jahr einer HET wahrscheinlicher (siehe Abschnitt 4.4). Im Folgenden die Ergebnisse der WHI-Studien:

WHI-Studien - Zusätzliches Risiko einer VTE bei Anwendung über 5 Jahre

Altersbereich (Jahre)	Inzidenz pro 1000 Frauen im Placebo-Arm über 5 Jahre	Relatives Risiko und 95 %-KI	Zusätzliche Fälle pro 1000 Anwenderinnen
Orale Estrogen-Monotherapie*			
50 - 79	7	1,2 (0,6 - 2,4)	+1 (-3 - 10)
Orale Estrogen-Gestagen-Kombinationstherapie			
50 - 79	4	2,3 (1,2 - 4,3)	+5 (1 - 13)
*Studie bei Frauen mit Hysterektomie.			

Risiko für koronare Herzkrankheit

Das Risiko einer koronaren Herzkrankheit ist bei Patientinnen über 60 Jahren, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen-HET erhalten, geringfügig erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

Schlaganfallrisiko

Die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie und einer Estrogen-Gestagen-Therapie wird mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten relativen Risiko, einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden, in Zusammenhang gebracht. Das Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall ist während einer HET-Behandlung nicht erhöht.

Das relative Risiko ist von Therapiedauer und Alter unabhängig. Da das grundlegende Risiko aber stark altersabhängig ist, steigt das Gesamtschlaganfallrisiko bei Frauen, die eine HET erhalten, mit dem Alter an (siehe Abschnitt 4.4).

WHI-Studien kombiniert - Zusätzliches Risiko eines ischämischen Schlaganfalls* bei Anwendung über 5 Jahre

Altersbereich (Jahre)	Inzidenz pro 1000 Frauen im Placebo-Arm über 5 Jahre	Relatives Risiko und 95 %-KI	Zusätzliche Fälle pro 1000 Anwenderinnen über 5 Jahre
50 - 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)
<i>*Es wurde nicht zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall unterschieden.</i>			

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

*[*Zur Umsetzung in der Druckversion, siehe Hinweise im „annotated QRD template“.]*

- **Abschnitt 4.9 Überdosierung**

[Der folgende Text sollte in diesen Abschnitt eingefügt werden. Bestehender Text dieses Abschnitts sollte gelöscht werden.]

Nach der unbeabsichtigten oder beabsichtigten Anwendung einer großen Menge [Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] kann es zu unerwünschten Wirkungen wie z. B. Magen-Darm-Beschwerden, Übelkeit, etc. kommen. Diese sollten symptomatisch behandelt werden.

- **Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

[...]

[Der folgende Text sollte in diesen Abschnitt eingefügt werden.]

Der Wirkstoff, synthetisches 17 β -Estradiol, entspricht chemisch und biologisch dem endogenen Estradiol beim Menschen.

Vaginal angewendetes Estrogen lindert die Symptome vaginaler Atrophie bei Estrogenmangel in der Postmenopause.

Eine Linderung der vaginalen Symptome wurde innerhalb der ersten 4 Behandlungswochen erreicht.

- **Abschnitt 5.2 Pharmakodynamische Eigenschaften**

[Der folgende Text sollte in diesen Abschnitt eingefügt werden. Bestehender Text dieses Abschnitts sollte gelöscht werden.]

Bei vaginaler Anwendung wird Estradiol über das Scheidenepithel absorbiert und gelangt in Konzentrationen, die über dem normalen postmenopausalen Bereich liegen, in den Blutkreislauf.

Nach Anwendung einer Einzeldosis von 2 g [Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)], äquivalent zu 200 mcg E2, wurden die folgenden Werte festgestellt: $AUC_{0-36} = 1285,2 \text{ pg/ml}\cdot\text{h}$ und $C_{\max} = 103,5 \text{ pg/ml}$. Die geometrische mittlere Halbwertszeit von E2 betrug 5,05 Stunden mit einer hohen interindividuellen Variabilität.

In einer vierwöchigen Studie mit mehrfacher Anwendung betrugen die mittlere Estradiol-Serumkonzentration bei Studienbeginn und die Talkonzentration (etwa 36 Stunden nach der letzten Anwendung der Studienmedikation bestimmt) 6,4 pg/ml bzw. 15,1 pg/ml. In dieser Studie wurden keine C_{\max} -Konzentrationen bestimmt.

Estradiol wird in der Leber und im Verdauungstrakt schnell zu Estron und anschließend zu Estriol umgewandelt. Die Umwandlung von Estradiol in Estriol ist irreversibel. Über 95 % des Estriols wird, hauptsächlich in Form von Glucuroniden, mit dem Urin ausgeschieden.

- **Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

[Der folgende Text sollte in diesen Abschnitt eingefügt werden. Bestehender Text dieses Abschnitts sollte gelöscht werden.]

17 β -Estradiol ist eine sehr gut bekannte Substanz. Präklinische Studien lieferten keine zusätzlichen für die klinische Sicherheit relevanten Daten als die, die bereits in anderen Abschnitten der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels angeführt sind.

B. Etikettierung

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

{ART/TYP}

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

{Name (Phantasiebezeichnung) Stärke (in Mikrogramm/g) Darreichungsform}

{Wirkstoff(e)}

[...]

Text auf der äußeren Umhüllung

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

[Der folgende Text sollte in einem Kästchen in diesen Abschnitt eingefügt werden]

Nicht länger als maximal 4 Wochen anwenden

[...]

Text auf dem Behältnis

5. SONSTIGE

[Der folgende Text sollte in einem Kästchen in diesen Abschnitt eingefügt werden]

Nicht länger als maximal 4 Wochen anwenden

C. Packungsbeilage

- **Abschnitt 1: Was ist [Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] und wofür wird es angewendet?**

[Der folgende Text sollte in diesen Abschnitt eingefügt werden]

[Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] gehört zu der Arzneimittelgruppe der vaginal anzuwendenden Hormonersatztherapie (HET).

Es wird zur Linderung menopausaler Symptome in der Scheide wie z. B. Trockenheit oder Reizungen angewendet. Der hierfür verwendete medizinische Fachbegriff ist „vaginale Atrophie“. Verursacht wird dieser Zustand durch einen Abfall des Estrogenspiegels im Körper. Gewöhnlich tritt dieser nach der Menopause auf.

[Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] ersetzt das normalerweise in den Eierstöcken der Frau produzierte Estrogen. Es wird in der Scheide angewendet, sodass das Hormon dort zur Freisetzung kommt, wo es benötigt wird. Dies kann zur Linderung von Beschwerden in der Scheide führen.

- **Abschnitt 2: Was sollten Sie vor der Anwendung von [Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] beachten?**

[Der bestehende Text dieses Abschnitts sollte durch den folgenden Text ersetzt werden]

Während der Behandlung mit [Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] steigt der Plasmaestradolspiegel über den physiologischen Bereich postmenopausaler Frauen an. Daher sollten Sie [Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] aus Sicherheitsgründen nicht länger als 4 Wochen anwenden.

Wenden Sie [Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] nicht an, wenn Sie andere HET-Produkte wie Estrogentabletten, -pflaster oder -gel zur Behandlung von Hitzewallungen oder Vorbeugung von Osteoporose verwenden.

Anamnese und regelmäßige Kontrollen

HET-Behandlungen bergen Risiken, die bei der Entscheidung, ob [Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] angewendet oder weiterhin angewendet werden sollte, Beachtung finden müssen.

Vor Beginn einer HET-Behandlung erhebt Ihr Arzt Ihre Anamnese sowie Ihre Familienanamnese. Ihr Arzt kann sich dafür entscheiden, auch eine körperliche Untersuchung durchzuführen. Ggf. werden dabei, wenn nötig, die Brüste und/oder inneren Organe untersucht.

Regelmäßige vom Arzt empfohlene Screeninguntersuchungen der Brüste sollten eingehalten werden.

- **[Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] darf nicht angewendet werden,**

wenn einer der folgenden Punkte auf Sie zutrifft. Wenn Sie sich in Bezug auf einen der folgenden Punkte nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie [Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] anwenden.

[Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] darf nicht angewendet werden,

- Wenn Sie allergisch (überempfindlich) gegen Estradiol oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile von [Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] sind

- Bei bestehendem Brustkrebs, Brustkrebs in der Vorgeschichte oder Verdacht darauf
- Bei bestehendem estrogenabhängigem Krebs, estrogenabhängigem Krebs in der Vorgeschichte oder Verdacht darauf (z. B. Endometriumkrebs)
- Bei nicht abgeklärten vaginalen Blutungen
- Bei unbehandelter übermäßiger Verdickung der Gebärmutter Schleimhaut (Endometriumhyperplasie)
- Bei bestehendem oder in der Vorgeschichte aufgetretenem Blutgerinnsel in einer Vene (Thrombose) wie beispielsweise in den Beinen (tiefe Venenthrombose) oder in der Lunge (Lungenembolie)
- Bei Blutgerinnungsstörungen (z. B. Protein C-, Protein S- oder Antithrombinmangel)
- Bei kürzlich oder in der Vorgeschichte aufgetretenen durch Blutgerinnsel in Arterien verursachten Krankheiten, z. B. Herzinfarkt, Schlaganfall oder Angina pectoris
- Bei bestehender Lebererkrankung oder Lebererkrankung in der Vorgeschichte, solange sich die Leberfunktionswerte noch nicht normalisiert haben
- Bei einer seltenen Bluterkrankung namens „Porphyrie“, die familiär weitergegeben (vererbt) wird

Wenn eines der oben genannten Gesundheitsprobleme während der Behandlung mit [Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] erstmals auftritt, brechen Sie die Behandlung sofort ab und suchen Sie möglichst umgehend Ihren Arzt auf.

- o **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung von [Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)]**

Informieren Sie Ihren Arzt vor Beginn der Behandlung, wenn Sie eines der folgenden Gesundheitsprobleme haben oder in der Vorgeschichte hatten, da diese während der Behandlung mit <Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)> erneut auftreten oder sich verschlimmern können. In diesem Fall muss Ihr Arzt häufiger Kontrolluntersuchungen durchführen:

- Fibrome in der Gebärmutter
- Wachstum von Gebärmutter Schleimhaut außerhalb der Gebärmutter (Endometriose) oder übermäßiges Wachstum von Gebärmutter Schleimhaut (Endometriumhyperplasie) in der Vorgeschichte
- erhöhtes Risiko, Blutgerinnsel zu entwickeln (siehe "Blutgerinnsel in einer Vene (Thrombose)")
- erhöhtes Risiko, an estrogenabhängigem Krebs zu erkranken (wenn z. B. Mutter, Schwester oder Großmutter derzeit oder in der Vorgeschichte an Brustkrebs leiden bzw. litten)
- Bluthochdruck
- Lebererkrankung wie z. B. gutartige Lebertumoren
- Diabetes
- Gallensteine
- Migräne oder starke Kopfschmerzen

- eine Erkrankung des Immunsystems, die Auswirkung auf viele Organe des Körpers hat (systemischer Lupus erythematodes, SLE)
- Epilepsie
- Asthma
- eine Erkrankung, die Auswirkungen auf das Trommelfell und das Hörvermögen hat (Otosklerose)
- ein sehr hoher Blutfettspiegel (Triglyceride)
- Wassereinlagerungen aufgrund von Herz- oder Nierenproblemen
 - o **Wenden Sie [Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] nicht weiter an und suchen Sie möglichst umgehend einen Arzt auf,**

Wenn während der HET-Behandlung eines der folgenden Ereignisse auftritt:

- bei irgendeinem der im Abschnitt „[Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] darf nicht angewendet werden, wenn“ genannten Zuständen
- gelbliche Verfärbung der Haut oder des Augenweißes (Gelbsucht). Dieser Zustand kann auf Lebererkrankungen hinweisen.
- starker Blutdruckanstieg (Symptome sind u.a. Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schwindel)
- erstmaliges Auftreten von migräneartigen Kopfschmerzen
- Eintritt einer Schwangerschaft
- Anzeichen von Blutgerinnseln wie z. B.:
 - schmerzhaftes Anschwellen und Rötung der Beine
 - plötzliche Schmerzen im Brustkorb
 - Atemnot

Für weitere Informationen siehe „Blutgerinnsel in einer Vene (Thrombose)“.

HET und Krebs

Übermäßige Verdickung der Gebärmutter Schleimhaut (Endometriumhyperplasie) und Krebs der Gebärmutter Schleimhaut (Endometriumkrebs)

Bei einer HET in Form einer Estrogen-Monotherapie besteht ein erhöhtes Risiko für eine übermäßige Verdickung der Gebärmutter Schleimhaut (Endometriumhyperplasie) und Krebs der Gebärmutter Schleimhaut (Endometriumkrebs).

Es sind keine zusätzlichen Gestagene erforderlich, wenn [Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] über 4 Wochen oder weniger angewendet wird. Wenn [Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] allerdings länger als über den empfohlenen Zeitraum angewendet wird, ist das Risiko einer Verdickung der Gebärmutter Schleimhaut unbekannt.

Wenn bei Ihnen Blutungen oder Schmierblutungen auftreten oder wenn diese Blutungen nach dem Abbruch der Behandlung mit [Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] anhalten, sollten Sie Ihren Arzt aufsuchen. Dies könnte ein Anzeichen dafür sein, dass Ihr Endometrium dicker geworden ist.

Brustkrebs

Die gesamten bekannten Daten deuten auf ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen hin, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie und möglicherweise auch Estrogen-Monotherapie erhalten. Das zusätzliche Risiko hängt von der Dauer der HET-Behandlung ab. Das erhöhte Risiko manifestiert sich innerhalb weniger Jahre. Nach Ende der Behandlung sinkt das Risiko jedoch innerhalb weniger Jahre (höchstens 5 Jahre) wieder auf das normale Niveau.

Bei Frauen, deren Gebärmutter entfernt wurde und die sich für 5 Jahre einer Estrogen-Monotherapie unterziehen, zeigt sich lediglich ein leicht erhöhtes bzw. kein erhöhtes Brustkrebsrisiko.

Vergleich

Bei Frauen zwischen 50 und 79 Jahren, die sich keiner HET-Behandlung unterziehen, werden durchschnittlich 9 bis 17 von 1000 Frauen innerhalb von 5 Jahren mit Brustkrebs diagnostiziert. Bei Frauen zwischen 50 und 79 Jahren, die eine Estrogen-Gestagen-Therapie länger als 5 Jahre anwenden, werden zwischen 13 und 23 von 1000 Frauen mit Brustkrebs diagnostiziert (d. h. 4 bis 6 zusätzliche Fälle).

Untersuchen Sie regelmäßig Ihre Brüste. Wenden Sie sich an einen Arzt, falls Sie Veränderungen wie z. B. die folgenden bemerken:

- Dellenbildung der Haut
- Veränderungen der Brustwarzen
- sichtbare oder fühlbare Knoten

Außerdem ist es ratsam, an Mammographie-Screening-Programmen teilzunehmen, wenn Ihnen diese angeboten werden. Beim Mammographie-Screening ist es wichtig, dass Sie das medizinische Fachpersonal, das die Mammographie durchführt, darüber informieren, dass Sie eine HET anwenden, da diese die Dichte des Brustgewebes erhöhen kann, was sich auf das Ergebnis der Mammographie auswirken kann. Wenn die Dichte des Brustgewebes erhöht ist, können mit der Mammographie möglicherweise nicht alle Knoten entdeckt werden.

Ovarialkarzinom

Ein Ovarialkarzinom ist selten und viel seltener als Brustkrebs. Die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie oder einer kombinierten Estrogen-Gestagen-HET wurde mit einem leicht erhöhten Risiko eines Ovarialkarzinoms in Verbindung gebracht.

Das Risiko für ein Ovarialkarzinom variiert mit dem Alter. Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die sich keiner HET-Behandlung unterziehen, werden durchschnittlich 2 von 2000 Frauen innerhalb von 5 Jahren mit Ovarialkarzinom diagnostiziert. Bei Frauen derselben Altersgruppe, die sich 5 Jahre einer HET-Behandlung unterziehen, treten durchschnittlich 3 Fälle unter 2000 Frauen auf (d. h. 1 zusätzlicher Fall).

Auswirkungen von HET auf Herz und Kreislauf

Blutgerinnsel in einer Vene (Thrombose)

HET-Anwenderinnen haben, verglichen mit Nichtanwenderinnen, insbesondere während des ersten Behandlungsjahres, ein 1,3-3-fach höheres Risiko für das Auftreten von Blutgerinnseln in den Venen.

Blutgerinnsel können schwerwiegende Folgen haben und können zu Schmerzen im Brustkorb, Atemnot, Ohnmacht oder sogar zum Tode führen, sollten diese bis in die Lunge gelangen.

Das Risiko von Blutgerinnseln erhöht sich mit dem Alter und ebenso, wenn die folgenden Punkte auf Sie zutreffen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen eine dieser Situationen vorliegt:

- wenn Sie aufgrund einer größeren Operation, Verletzung oder Krankheit für längere Zeit nicht laufen können (siehe auch Abschnitt 3, Wenn Sie sich einer Operation unterziehen müssen)
- wenn Sie starkes Übergewicht haben (BMI >30 kg/m²)
- bei Blutgerinnungsproblemen, die einer Langzeitbehandlung mit Medikamenten zur Vorbeugung von Blutgerinnseln bedürfen
- wenn nahe Verwandte in der Vorgeschichte an einem Blutgerinnsel in den Beinen, der Lunge oder anderen Organen litten
- bei systemischem Lupus erythematoses (SLE)
- bei Krebs

Für Informationen über Anzeichen eines Blutgerinnsels siehe „Wenden Sie [Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] nicht weiter an und suchen Sie möglichst umgehend einen Arzt auf“.

Vergleich

Bei Frauen zwischen 50 und 59 Jahren, die sich keiner HET-Behandlung unterziehen, treten in einem Zeitraum von 5 Jahren bei durchschnittlich 4 bis 7 von 1000 Frauen Blutgerinnsel in einer Vene auf.

Bei Frauen zwischen 50 und 59 Jahren, die sich länger als 5 Jahre einer Estrogen-Gestagen-Behandlung unterziehen, treten durchschnittlich bei 9 bis 12 von 1000 Frauen Blutgerinnsel in einer Vene auf (d. h. 5 zusätzliche Fälle).

Bei Frauen zwischen 50 und 59 Jahren, deren Gebärmutter entfernt wurde und die sich länger als 5 Jahre einer Estrogen-Monotherapie unterziehen, treten unter 1000 Frauen 5 bis 8 Fälle auf (d. h. ein zusätzlicher Fall).

Herzerkrankungen (Herzinfarkt)

Es gibt keinen Beleg, dass eine HET vor einem Herzinfarkt schützt.

Frauen über 60 Jahre, die sich einer Estrogen-Gestagen-Behandlung unterziehen, haben im Vergleich zu Frauen, die sich keiner HET-Behandlung unterziehen, ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Herzerkrankungen.

Bei Frauen, deren Gebärmutter entfernt wurde und die sich einer Estrogen-Monotherapie unterziehen, besteht kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Herzerkrankungen.

Schlaganfall

HET-Anwenderinnen haben verglichen mit Nichtanwenderinnen ein etwa 1,5-fach höheres Schlaganfallrisiko. Die Anzahl zusätzlicher Fälle von Schlaganfällen aufgrund einer HET-Behandlung steigt mit dem Alter.

Vergleich

Bei Frauen zwischen 50 und 59 Jahren, die sich keiner HET-Behandlung unterziehen, tritt in einem Zeitraum von 5 Jahren bei durchschnittlich 8 von 1000 Frauen ein Schlaganfall auf. Bei Frauen zwischen 50 und 59 Jahren, die sich einer HET-Behandlung unterziehen, tritt in einem Zeitraum von 5 Jahren bei durchschnittlich 11 von 1000 Frauen ein Schlaganfall auf (d. h. 3 zusätzliche Fälle).

Sonstige Erkrankungen

Eine HET verhindert nicht das Auftreten von Gedächtnisverlust oder Demenz. Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Gedächtnisverlust bei Frauen, die nach dem 65. Lebensjahr mit einer HET-Behandlung beginnen. Wenden Sie sich zur Beratung an Ihren Arzt.

Lokale unerwünschte Ereignisse

Intravaginale Applikatoren können geringe lokale Traumata verursachen.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern oder Jugendlichen sollte [Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] nicht angewendet werden.

- **Anwendung von [Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)]
zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Es wurden keine Studien zu Wechselwirkungen von [Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] mit anderen Arzneimitteln durchgeführt.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. kürzlich eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen einzunehmen/anzuwenden, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel, pflanzliche Arzneimittel oder andere natürliche Produkte handelt.

Bestimmte Arzneimittel können die Wirkung von [Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] beeinflussen. Dies kann zu unregelmäßigen Blutungen führen. Dies trifft bei folgenden Arzneimitteln zu:

- Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie (z.B. Barbiturate, Phenytoin und Carbamazepin)
- Arzneimittel zur Behandlung von Tuberkulose (z.B. Rifampicin und Rifabutin)

- Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-Infektion (z.B. Nevirapin, Efavirenz, Nelfinavir und Ritonavir)
- pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten

Laboruntersuchungen

Wenn bei Ihnen eine Blutuntersuchung durchgeführt werden muss, teilen Sie Ihrem Arzt oder dem Laborpersonal mit, dass Sie [Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] anwenden, da das Arzneimittel die Ergebnisse bestimmter Laboruntersuchungen beeinflussen kann.

○ **Schwangerschaft und Stillzeit**

Die Anwendung von [Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] ist auf postmenopausale Frauen beschränkt. Sollten Sie schwanger werden, wenden Sie [Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] nicht weiter an und wenden Sie sich an Ihren Arzt. [Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] sollte in der Stillzeit nicht angewendet werden.

○ **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es sind keine Wirkungen bekannt.

[Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] enthält Benzylalkohol und Cetylsterylalkohol

[Für Montavit-Produkte sollte der folgende Satz anstelle des vorhergehenden Satzes verwendet werden]

[Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] enthält Benzylalkohol, Cetylstearylalkohol und Propylenglycol

Dieses Arzneimittel enthält [Menge in mg] Benzylalkohol pro Anwendungsdosis. Benzylalkohol kann eine leichte lokale Reizung verursachen.

Cetylstearylalkohol kann eine lokale Hautreizung (z.B. Kontaktdermatitis) hervorrufen.

[Für Montavit-Produkte sollte der folgende Satz hinzugefügt werden]

Dieses Arzneimittel enthält [Menge in mg] Propylenglycol pro Anwendungsdosis. Das in diesem Arzneimittel enthaltene Propylenglycol kann dieselben Wirkungen wie der Genuss von Alkohol haben und die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen erhöhen. Propylenglycol kann Hautreizungen hervorrufen.

- **Abschnitt 3: Wie ist [Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] anzuwenden?**

[Der bestehende Text dieses Abschnitts sollte durch den folgenden Text ersetzt werden]

Wenden Sie [Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] immer genau wie in dieser Packungsbeilage beschrieben an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Ihr Arzt wird versuchen, Ihnen die niedrigst mögliche Dosis zur Behandlung Ihrer Symptome für die kürzest mögliche Anwendungsdauer zu verschreiben. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie den Eindruck haben, dass diese Dosis zu stark oder nicht stark genug ist.

- Die Behandlung mit [Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] kann an jedem beliebigen Tag begonnen werden.
- [Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] ist eine Creme zur vaginalen Anwendung.
- [Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] sollte mit einem Applikator in der Scheide angewendet werden.
- Nach Gebrauch ist der Applikator jeweils mit warmem Wasser zu reinigen.
- Wenn der Applikator beschädigt ist, sollten Sie ihn nicht verwenden und den Hersteller informieren.
- Wenden Sie [Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] nicht unmittelbar vor dem Geschlechtsverkehr oder als Gleitmittel an, um mögliche unerwünschte Wirkungen beim Partner zu vermeiden.
- Bei gleichzeitiger Anwendung von [Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] und Latexprodukten (z. B. Kondome, Diaphragmen) ist besondere Vorsicht geboten, da es wegen der im Arzneimittel enthaltenen Hilfsstoffe (andere Bestandteile, insbesondere Stearate) zur Verminderung der Funktionsfähigkeit und damit zur Beeinträchtigung der Sicherheit dieser Produkte kommen kann.
- Wenn Ihre Scheidenschleimhaut sehr empfindlich ist, seien Sie beim Einführen des Applikators in die Scheide vorsichtig.

Wie viel anzuwenden ist

- Erste Behandlungswoche:
Führen Sie 1 Applikatorfüllung (= 2 g Creme) jeden zweiten Tag vor der Nachtruhe ein (Abstand von zwei Tagen zwischen jeder Anwendung)
- Zweite bis vierte Behandlungswoche:
Führen Sie 1 Applikatorfüllung (= 2 g Creme) zweimal pro Woche vor der Nachtruhe ein (Abstand von 3 oder 4 Tagen zwischen jeder Anwendung)

Wenden Sie [Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] nicht länger als 4 Wochen an. Verwenden Sie verbleibende Mengen nach Abschluss des Behandlungszyklus nicht mehr an.

[In diesem Abschnitt wird die Anwendung der Creme mit dem Applikator eingefügt. Dieser Teil von Abschnitt 3 wurde während des Verfahrens nicht geändert]

[...]

[Der folgende Text sollte nach dem Abschnitt „Nach Gebrauch ist der Applikator zu reinigen“ eingefügt werden]

Wie lange sollten Sie [Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] anwenden?

[Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] sollte nicht länger als 4 Wochen angewendet werden.

Es ist unbekannt, ob eine längerfristige oder wiederholte Behandlung eine Verdickung der Gebärmutter Schleimhaut (Endometriumhyperplasie) und Gebärmutterkrebs (Endometriumkrebs) verursacht. Daher wird eine Anwendung über 4 Wochen hinaus nicht empfohlen. Sollten die Symptome einer Vaginalatrophie länger als 4 Wochen anhalten, sind andere Behandlungsmöglichkeiten in Erwägung zu ziehen. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Wenn bei Ihnen Blutungen oder Schmierblutungen auftreten oder wenn diese Blutungen nach dem Abbruch der Behandlung mit [Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] anhalten, sollten Sie Ihren Arzt aufsuchen. Dies könnte ein Anzeichen dafür sein, dass Ihr Endometrium dicker geworden ist.

- **Wenn Sie eine größere Menge von [Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] angewendet haben als Sie sollten**

Sollten Sie bei einer Anwendung zu viel [Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] verwenden, können Nebenwirkungen wie Übelkeit auftreten. Wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

- **Wenn Sie die Anwendung von [Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] vergessen haben**

Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung von [Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] vergessen haben. Führen Sie die Behandlung wie geplant fort.

- **Wenn Sie die Anwendung von [Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] abbrechen**

Ihr Arzt wird Ihnen die Auswirkungen eines Behandlungsabbruchs erläutern und wann Sie die Behandlung abbrechen müssen. Er wird außerdem andere Behandlungsmöglichkeiten mit Ihnen besprechen.

- **Wenn Sie sich einer Operation unterziehen müssen**

Wenn Sie sich einer Operation unterziehen müssen, teilen Sie dem Chirurgen mit, dass Sie [Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] anwenden. Sie müssen die Anwendung von [Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] möglicherweise abbrechen (siehe Abschnitt 2, Blutgerinnsel in einer Vene).

- **Abschnitt 4: Mögliche Nebenwirkungen**

[Der bestehende Text dieses Abschnitts sollte durch den folgenden Text ersetzt werden]

Die folgenden Erkrankungen werden bei Frauen, die eine HET-Behandlung anwenden, häufiger gemeldet als bei Frauen, die keine HET-Behandlung anwenden:

- Brustkrebs
- anomales Wachstum oder Krebs der Gebärmutterschleimhaut (Endometriumhyperplasie und Endometriumkarzinom)
- Ovarialkarzinom
- Blutgerinnsel in einer Vene der Beine oder Lunge (venöse Thromboembolie)
- Herzerkrankungen.
- Schlaganfall
- möglicher Gedächtnisverlust bei Frauen, die nach dem 65. Lebensjahr mit einer HET-Behandlung beginnen

Weitere Informationen zu diesen Nebenwirkungen finden Sie in Abschnitt 2.

Wie alle Arzneimittel kann auch [Name (Phantasiebezeichnung des Arzneimittels)] Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	mehr als 1 Behandelte von 10
Häufig:	1 bis 10 Behandelte von 100
Gelegentlich:	1 bis 10 Behandelte von 1.000
Selten:	1 bis 10 Behandelte von 10.000
Sehr selten:	weniger als 1 Behandelte von 10.000
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Gelegentlich: vorübergehend leichte lokale Reizungen (z.B. Juckreiz, Brennen) und leichter Ausfluss.

Sehr selten: allergische Reaktionen.

[Der folgende Satz sollte hinzugefügt werden]

Die folgenden Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang mit anderen HET-Behandlungen gemeldet:

- Gallenblasenerkrankungen
- verschiedene Hautkrankheiten:
- Hautverfärbungen, insbesondere im Gesicht oder am Hals, die „Schwangerschaftsflecken“ (Chloasma) genannt werden
- schmerzhafte rötliche Hautknoten (Erythema nodosum)
- Hautausschlag mit scheibenförmigen Rötungen oder Geschwüren (Erythema multiforme)

Häufig

Depressive Verstimmung, Haarausfall, Gelenkschmerzen, Beinkrämpfe, anomale uterine Blutungen, Brustschmerzen, Brustspannen, Brustvergrößerung, Brustsekretion, Gewichtszunahme oder -abnahme, erhöhter Blutfettspiegel (Triglyceride)

Gelegentlich

Vaginitis mit durch Pilzen verursachter Infektion der Genitalien, Veränderungen des Sexualtriebs, Stimmungsschwankungen, Schwindel, Kopfschmerzen, Migräne, Angstzustände, Unverträglichkeit von Kontaktlinsen, Blutgerinnsel in einer Vene (Thrombose), Übelkeit, Blähungen, Bauchschmerzen, Hirsutismus, Juckreiz, Hautausschlag, Ödeme

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt , Apotheker oder das medizinische Fachpersonal>. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen*. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

[*Zur Umsetzung in der Druckversion, siehe Hinweise im „annotated QRD template“.]

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.