

Παράρτημα ΙΙΙ

Τροποποιήσεις των σχετικών παραγράφων της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος και των φύλλων οδηγιών χρήσης

Σημείωση:

Οι αλλαγές στις σχετικές παραγράφους των περιλήψεων των χαρακτηριστικών του προϊόντος και των φύλλων οδηγιών χρήσης είναι αποτέλεσμα της διαδικασίας παραπομπής.

Κατά συνέπεια, οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών, σε συνεργασία με το κράτος μέλος αναφοράς, θα επικαιροποιήσουν τις πληροφορίες του προϊόντος, κατά περίπτωση, σύμφωνα με τις διαδικασίες που ορίζονται στο κεφάλαιο 4 τίτλος ΙΙΙ της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

Μέρος Α. – Φαρμακευτικά προϊόντα για τοπική χρήση που περιέχουν 0,01% βάρος κατά βάρος (w / w) οιστραδιόλη (σύμφωνα με το παράρτημα Ι)

[Οι υφιστάμενες πληροφορίες του προϊόντος πρέπει να τροποποιηθούν (με προσθήκη, αντικατάσταση ή διαγραφή κειμένου, κατά περίπτωση) για να αντανakλούν τη συμφωνηθείσα διατύπωση που αναφέρεται ακολούθως]

Ι. Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

Παράγραφος 4.1 - Θεραπευτικές ενδείξεις

[Η διατύπωση της ένδειξης πρέπει να διαγραφεί και στη θέση της να προστεθεί το ακόλουθο κείμενο]

Θεραπεία της ατροφίας του κόλπου σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που οφείλεται σε ανεπάρκεια οιστρογόνων.

Παράγραφος 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

[Το κείμενο παρακάτω πρέπει να αντικαταστήσει το υφιστάμενο κείμενο στη συγκεκριμένη παράγραφο]

Για την έναρξη και τη συνέχιση της θεραπείας των μετεμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων, πρέπει να χρησιμοποιείται η μικρότερη αποτελεσματική δόση για το μικρότερο χρονικό διάστημα (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Οδός χορήγησης: κρέμα για κολπική χρήση

Το [επινοηθείσα ονομασία] πρέπει να χορηγείται με συσκευή εφαρμογής.

Πριν από την κατάκλιση εισάγετε στον κόλπο τη γεμάτη συσκευή εφαρμογής μίας δόσης (= 2 g κρέμας). Την πρώτη εβδομάδα της θεραπείας, το [επινοηθείσα ονομασία] πρέπει να χορηγείται κάθε δεύτερη μέρα, π.χ. με μεσοδιάστημα 48 ωρών, ενώ στη συνέχεια δύο φορές την εβδομάδα (δόση συντήρησης). Μετά από κάθε χρήση, πρέπει να πλένετε τη συσκευή εφαρμογής με ζεστό νερό.

Η έναρξη της θεραπείας μπορεί να πραγματοποιηθεί οποιαδήποτε ημέρα σας βολεύει.

Η μέγιστη διάρκεια της θεραπείας είναι 4 εβδομάδες.

Η ασφάλεια του ενδομητρίου μετά από παρατεταμένους και επαναλαμβανόμενους κύκλους θεραπείας δεν είναι γνωστή. Δεδομένου ότι κατά τη διάρκεια της θεραπείας με [επινοηθείσα ονομασία] υπάρχει συστηματική έκθεση, δεν συνιστάται η διάρκεια της θεραπείας να υπερβαίνει τις 4 εβδομάδες. Εάν τα συμπτώματα επιμένουν μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας, πρέπει να εξεταστεί η δυνατότητα εναλλακτικών θεραπειών.

Σε περίπτωση μη αναμενόμενης αιμορραγίας, η θεραπεία με το [επινοηθείσα ονομασία] πρέπει να αναστέλλεται έως ότου διευκρινιστεί η αιτία της αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4 σχετικά με την ασφάλεια του ενδομητρίου).

Εάν παραληφθεί μια δόση, πρέπει να ληφθεί αμέσως μόλις το θυμηθεί ο ασθενής. Πρέπει να αποφεύγεται η λήψη διπλής δόσης.

Η εμπειρία από τη θεραπεία γυναικών ηλικίας άνω των 65 ετών είναι περιορισμένη.

Παράγραφος 4.3 Αντενδείξεις

[Το κείμενο παρακάτω πρέπει να αντικαταστήσει το υφιστάμενο κείμενο της συγκεκριμένης παραγράφου]

Το [επινοηθείσα ονομασία] δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Διαγνωσμένος καρκίνος του μαστού, ιστορικό καρκίνου του μαστού ή υποψία καρκίνου του μαστού
- Γνωστοί οιστρογονοεξαρτώμενοι κακοήθεις όγκοι ή υποψία ύπαρξής τους (π.χ. καρκίνος του ενδομητρίου)
- Αδιάγνωστη κολπική αιμορραγία
- Υπερπλασία του ενδομητρίου που δεν έχει αντιμετωπισθεί θεραπευτικά
- Ιστορικό φλεβικής θρομβοεμβολής ή ενεργός φλεβική θρομβοεμβολή (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή)
- Γνωστές θρομβοφιλικές διαταραχές (π.χ. ανεπάρκεια πρωτεΐνης C, πρωτεΐνης S, ή αντιθρομβίνης, βλ. παράγραφο 4.4)
- Ενεργός ή πρόσφατη αρτηριακή θρομβοεμβολική νόσος (π.χ. στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου)
- Οξεία ηπατοπάθεια ή ιστορικό ηπατοπάθειας, εφόσον τα αποτελέσματα από τις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας δεν είναι φυσιολογικά
- Γνωστή υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα
- Πορφυρία.

Παράγραφος 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

[Το υφιστάμενο κείμενο της συγκεκριμένης παραγράφου πρέπει να διαγραφεί και να αντικατασταθεί με το ακόλουθο κείμενο]

Σε ό,τι αφορά την αντιμετώπιση των μετεμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων, η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης πρέπει να ξεκινάει με την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων που επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα ζωής. Σε κάθε περίπτωση, οι κίνδυνοι και τα οφέλη της θεραπείας πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά τουλάχιστον μία φορά τον χρόνο, η δε θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης πρέπει να συνεχίζεται μόνο εφόσον το όφελος υπερτερεί του κινδύνου.

Το [επινοηθείσα ονομασία] δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που λαμβάνουν συστηματική θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με [επινοηθείσα ονομασία], μετά από κάθε εφαρμογή παρατηρείται παροδική αύξηση των επιπέδων οιστραδιόλης στο πλάσμα υψηλότερη από το φυσιολογικό εύρος τιμών για τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Συνεπώς, για λόγους ασφάλειας, η μέγιστη διάρκεια της θεραπείας περιορίζεται σε 4 εβδομάδες. Απαιτείται επαγρύπνηση για πιθανές συστηματικές επιδράσεις.

Ιατρική εξέταση/παρακολούθηση

Πριν από την έναρξη ή επανεκκίνηση της ορμονικής θεραπείας, πρέπει να λαμβάνεται ολοκληρωμένο ατομικό και οικογενειακό ιατρικό ιστορικό. Η φυσική εξέταση (όπου περιλαμβάνεται εξέταση της πυελικής χώρας και των μαστών) θα πρέπει να έχει ως γνώμονα το ιατρικό ιστορικό του ασθενή, καθώς και τις αντενδείξεις και τις προειδοποιήσεις κατά τη χρήση. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνιστάται να διεξάγονται περιοδικοί έλεγχοι, η συχνότητα και η φύση των οποίων θα εξαρτώνται από την κατάσταση της εκάστοτε γυναίκας. Οι γυναίκες πρέπει να ενθαρρύνονται να αναφέρουν στον γιατρό ή στον νοσηλευτή τους οποιοσδήποτε αλλαγές παρατηρούν στους μαστούς τους. Οι παρακλινικές εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένων αυτών που διενεργούνται με κατάλληλα εργαλεία απεικόνισης, π.χ. μαστογραφία, πρέπει να διενεργούνται σύμφωνα με τις ισχύουσες αποδεκτές πρακτικές ελέγχου, τροποποιούμενες ανάλογα με τις κλινικές ανάγκες του ατόμου.

Το φαρμακοκινητικό προφίλ του [επινοηθείσα ονομασία] δείχνει ότι κατά τη διάρκεια της θεραπείας παρατηρείται συστηματική απορρόφηση της οιστραδιόλης, σε συγκεντρώσεις που υπερβαίνουν παροδικά τα φυσιολογικά επίπεδα στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (βλ. παράγραφο 5.2). Ωστόσο, επειδή πρόκειται για προϊόν θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα ακόλουθα:

Καταστάσεις που χρήζουν επίβλεψης

Εάν υφίσταται οποιαδήποτε από τις ακόλουθες καταστάσεις, έχει συμβεί κατά το παρελθόν και/ή έχει επιδεινωθεί κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης ή προηγούμενης ορμονικής θεραπείας, η ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι αυτές οι καταστάσεις ενδέχεται να υποτροπιάσουν ή να επιδεινωθούν κατά τη διάρκεια θεραπείας με οιστρογόνα, και συγκεκριμένα:

- Λειομύωμα (ινώματα της μήτρας) ή ενδομητρίωση
- Παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολικές διαταραχές (βλ. παρακάτω)
- Παράγοντες κινδύνου για οιστρογονοεξαρτώμενους όγκους, π.χ. κληρονομικότητα πρώτου βαθμού για καρκίνο του μαστού
- Υπέρταση
- Ηπατικές διαταραχές (π.χ. ηπατικό αδένωμα)
- Σακχαρώδης διαβήτης με ή χωρίς αγγειακές επιπλοκές
- Χολολιθίαση
- Ημικρανία ή (σοβαρή) κεφαλαλγία
- Συστημικός ερυθηματώδης λύκος
- Ιστορικό υπερπλασίας του ενδομητρίου (βλ. παρακάτω)
- Επιληψία
- Άσθμα
- Ωτοσκλήρυνση

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το [επινοηθείσα ονομασία], μετά από κάθε εφαρμογή παρατηρείται αύξηση των επιπέδων οιστραδιόλης στο πλάσμα μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών πάνω από τα φυσιολογικά επίπεδα. Συνεπώς, για λόγους ασφαλείας η μέγιστη διάρκεια της θεραπείας περιορίζεται σε 4 εβδομάδες. Απαιτείται επαγρύπνηση για πιθανές συστηματικές επιδράσεις.

Το [επινοηθείσα ονομασία] δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που λαμβάνουν συστηματική θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης.

Λόγοι για την άμεση διακοπή της θεραπείας

Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση που διαπιστώνεται κάποια αντένδειξη, καθώς και στις ακόλουθες καταστάσεις:

- Ίκτερος ή επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας
- Σημαντική αύξηση της αρτηριακής πίεσης
- Επανεμφάνιση κεφαλαλγίας τύπου ημικρανίας
- Εγκυμοσύνη

Υπερπλασία και καρκίνωμα του ενδομητρίου

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με [επινοηθείσα ονομασία], οι γυναίκες με ανέπαφη μήτρα που εμφανίζουν μη φυσιολογική αιμορραγία άγνωστης αιτιολογίας ή οι γυναίκες με ανέπαφη μήτρα που έχουν υποβληθεί προηγουμένως σε θεραπεία με μεμονωμένα οιστρογόνα πρέπει να υποβάλλονται σε ιδιαίτερα σχολαστικές εξετάσεις για τον αποκλεισμό του κινδύνου υπερδιέγερσης/κακοήθειας του ενδομητρίου

Σε γυναίκες με ανέπαφη μήτρα ο κίνδυνος υπερπλασίας και καρκινώματος του ενδομητρίου είναι αυξημένος όταν χορηγείται μονοθεραπεία οιστρογόνων για παρατεταμένα χρονικά

διαστήματα. Η αναφερθείσα αύξηση του κινδύνου καρκίνου του ενδομητρίου σε χρήστριες μονοθεραπείας με συστηματικά σκευάσματα οιστρογόνου είναι 2 έως 12 φορές υψηλότερη σε σύγκριση με τις μη χρήστριες, ανάλογα με τη διάρκεια της θεραπείας και τη δόση των οιστρογόνων. Μετά τη διακοπή της θεραπείας, ο κίνδυνος παραμένει υψηλός για τουλάχιστον 10 έτη.

Η ασφάλεια του ενδομητρίου μετά από μακροχρόνια (άνω του ενός έτους) ή επαναλαμβανόμενη χρήση των τοπικά χορηγούμενων οιστρογόνων είναι αμφίβολη. Συνεπώς, πριν από την επανάληψη ενός κύκλου θεραπείας διάρκειας 4 εβδομάδων με το [επινοηθείσα ονομασία], η θεραπεία πρέπει να επανεξετάζεται, δίδοντας ιδιαίτερη προσοχή σε οποιαδήποτε συμπτώματα υπερπλασίας ή καρκινώματος του ενδομητρίου.

Εάν παρατηρηθεί αιμορραγία ή κηλίδες αίματος σε οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να διερευνηθεί η αιτιολογία, ακόμη και με βιοψία του ενδομητρίου, για να αποκλειστεί τυχόν κακοήθεια του ενδομητρίου.

Σε περίπτωση αιμορραγίας ή εμφάνισης κηλίδων αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το [επινοηθείσα ονομασία] η γυναίκα πρέπει να επικοινωνεί με τον γιατρό της .

Η διέγερση που προκαλείται από τη χρήση μεμονωμένων οιστρογόνων ενδέχεται να οδηγήσει σε προκακοήθειες ή κακοήθειες εξαλλαγές της υπολειπόμενης εστίας της ενδομητρίωσης. Συνεπώς, συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη χρήση του συγκεκριμένου προϊόντος σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε υστερεκτομή λόγω ενδομητρίωσης, ιδίως εάν είναι γνωστό ότι πάσχουν από υπολειπόμενη ενδομητρίωση.

Οι εκτιμήσεις κινδύνου διαμορφώθηκαν με βάση τη συστηματική έκθεση (θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης) και δεν είναι γνωστό εάν ισχύουν για την τοπική θεραπεία.

Καρκίνος του μαστού

Τα συνολικά αποδεικτικά στοιχεία υποδηλώνουν ότι ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που λαμβάνουν συνδυασμό οιστρογόνου-προγεσταγόνου είναι αυξημένος, πιθανόν και σε γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης μόνο με οιστρογόνα, εξαρτάται δε από τη διάρκεια της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης.

Η δοκιμή WHI (Women's Health Initiative) δεν έδειξε αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε υστερεκτομή και λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης αποκλειστικά με οιστρογόνα. Από τις μελέτες παρατήρησης προκύπτει κυρίως μικρή αύξηση του κινδύνου διάγνωσης καρκίνου του μαστού, η οποία είναι σημαντικά μικρότερη από αυτήν που παρατηρείται σε χρήστριες συνδυασμού οιστρογόνου-προγεσταγόνου.

Ο επιπρόσθετος κίνδυνος συντρέχει μετά από λίγα χρόνια χρήσης, ενώ επανέρχεται στα αρχικά επίπεδα λίγα χρόνια (πέντε το μέγιστο) μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Η σχέση μεταξύ κινδύνου καρκίνου του μαστού και τοπικής κολπικής θεραπείας με οιστρογόνα είναι ασαφής.

Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, και ειδικά ο συνδυασμός οιστρογόνου-προγεσταγόνου, αυξάνει την πυκνότητα της μαστογραφικής απεικόνισης, η οποία ενδέχεται να επηρεάζει αρνητικά την ακτινολογική ανίχνευση του καρκίνου του μαστού.

Οι εκτιμήσεις κινδύνου διαμορφώθηκαν με βάση τη συστηματική έκθεση (θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης) και δεν είναι γνωστό εάν ισχύουν για την τοπική θεραπεία.

Καρκίνος ωοθηκών

Ο καρκίνος των ωοθηκών είναι πιο σπάνιος από τον καρκίνο του μαστού. Η μακροχρόνια (τουλάχιστον επί 5-10 έτη) χρήση σκευασμάτων θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης μόνο με οιστρογόνα έχει συσχετισθεί με ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο καρκίνου των ωοθηκών. Ορισμένες μελέτες, περιλαμβανομένης της δοκιμής WHI, υποδεικνύουν ότι η μακροχρόνια χρήση συνδυαστικών θεραπειών ορμονικής υποκατάστασης ενδέχεται να προκαλέσει παρόμοιο ή ελαφρώς μικρότερο κίνδυνο (βλ. παράγραφο 4.8).

Η σχέση μεταξύ κινδύνου καρκίνου των ωοθηκών και τοπικής κολπικής θεραπείας με οιστρογόνα είναι ασαφής.

Οι εκτιμήσεις κινδύνου διαμορφώθηκαν με βάση τη συστηματική έκθεση (θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης) και δεν είναι γνωστό εάν ισχύουν για την τοπική θεραπεία.

Φλεβική θρομβοεμβολή

Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης σχετίζεται με κίνδυνο εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολής, π.χ. εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης ή πνευμονικής εμβολής, υψηλότερο κατά 1,3-3 φορές. Η εμφάνιση ενός τέτοιου συμβάματος είναι περισσότερο πιθανή κατά τον πρώτο χρόνο της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης παρά αργότερα.

Οι ασθενείς με γνωστή θρομβοφιλία διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής, η δε θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης ενδέχεται να συμβάλλει σε αυτόν τον κίνδυνο. Ως εκ τούτου, η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης αντενδείκνυται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.3).

Στους γενικώς αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολής περιλαμβάνεται η χρήση οιστρογόνων, η μεγαλύτερη ηλικία, οι μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις, η παρατεταμένη ακινησία, η παχυσαρκία ($\Delta\text{ΜΣ} > 30 \text{ kg/m}^2$), η εγκυμοσύνη/λοχεία, ο συστηματικός ερυθρελάτης λυκος και ο καρκίνος. Δεν υπάρχει ομόφωνη άποψη σχετικά με τον δυνητικό ρόλο των κίρσοειδών φλεβών στη φλεβική θρομβοεμβολή.

Η σχέση μεταξύ φλεβικής θρομβοεμβολής και τοπικής κολπικής θεραπείας με οιστρογόνα είναι ασαφής.

Όπως συμβαίνει με όλους τους μετεγχειρητικούς ασθενείς, για την πρόληψη φλεβικής θρομβοεμβολής μετά από χειρουργική επέμβαση πρέπει να λαμβάνονται προφυλακτικά μέτρα. Εάν μετά από εκλεκτικές χειρουργικές επεμβάσεις αναμένεται παρατεταμένη ακινησία, συνιστάται η προσωρινή διακοπή της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης 4 έως 6 εβδομάδες πριν την επέμβαση. Η θεραπεία δεν πρέπει να επαναχορηγείται έως ότου η γυναίκα ανακτήσει πλήρως την κινητικότητά της.

Σε γυναίκες χωρίς ατομικό ιστορικό φλεβικής θρομβοεμβολής αλλά με ιστορικό θρόμβωσης συγγενή πρώτου βαθμού σε νεαρή ηλικία, οι ιατρικές εξετάσεις πρέπει να πραγματοποιούνται μετά από προσεκτική διερεύνηση των περιορισμών των εν λόγω εξετάσεων (μόνο ένα ποσοστό θρομβοφιλικών βλαβών μπορούν να εντοπιστούν μέσω εξετάσεων).

Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης αντενδείκνυται σε περίπτωση εντοπισμού θρομβοφιλικής βλάβης που δεν συνδέεται με θρόμβωση κάποιου εκ των μελών της οικογενείας ή εάν η εν λόγω βλάβη είναι «σοβαρή» (π.χ. ανεπάρκεια αντιθρομβίνης, πρωτεΐνης S ή πρωτεΐνης C ή συνδυασμός ανεπαρκειών).

Για τις γυναίκες που λαμβάνουν ήδη χρόνια αντιπηκτική θεραπεία απαιτείται προσεκτική εξέταση της σχέσης οφέλους-κινδύνου της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης.

Εάν η φλεβική θρομβοεμβολή εμφανιστεί μετά την έναρξη της θεραπείας, η χορήγηση του φαρμάκου πρέπει να διακοπεί. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνουν τον γιατρό τους αμέσως μόλις αντιληφθούν κάποιο δυνητικό θρομβοεμβολικό σύμπτωμα (π.χ. επώδυνο οίδημα στο πόδι, αιφνίδιος πόνος στον θώρακα, δύσπνοια).

Οι εκτιμήσεις κινδύνου διαμορφώθηκαν με βάση τη συστημική έκθεση (θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης) και δεν είναι γνωστό εάν ισχύουν για την τοπική θεραπεία.

Στεφανιαία νόσος

Οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές δεν παρέχουν αποδείξεις προστασίας έναντι του εμφράγματος του μυοκαρδίου σε γυναίκες με ή χωρίς στεφανιαία νόσο οι οποίες έλαβαν συνδυασμό οιστρογόνου-προγεσταγόνου ή μόνο οιστρογόνα.

Τα τυχαιοποιημένα ελεγχόμενα δεδομένα δεν έδειξαν αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε υστερεκτομή και λαμβάνουν θεραπεία μόνο με οιστρογόνα.

Οι εκτιμήσεις κινδύνου διαμορφώθηκαν με βάση τη συστημική έκθεση (θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης) και δεν είναι γνωστό εάν ισχύουν για την τοπική θεραπεία.

Ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Η θεραπεία συνδυασμού οιστρογόνου-προγεσταγόνου και η θεραπεία μόνο με οιστρογόνα σχετίζονται με κίνδυνο ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου έως και 1,5 φορές υψηλότερο. Ο σχετικός κίνδυνος δεν μεταβάλλεται με την ηλικία ή τον χρόνο που παρήλθε από την εμμηνόπαυση. Ωστόσο, καθώς ο αρχικός κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ηλικία, ο συνολικός κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου σε γυναίκες που χρησιμοποιούν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης αυξάνεται με την ηλικία.

Η σχέση μεταξύ κινδύνου ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και τοπικής κολπικής θεραπείας με χαμηλή δόση οιστρογόνων είναι ασαφής.

Οι εκτιμήσεις κινδύνου διαμορφώθηκαν με βάση τη συστημική έκθεση (θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης) και δεν είναι γνωστό εάν ισχύουν για την τοπική θεραπεία.

Λοιπές παθήσεις

Τα οιστρογόνα ενδέχεται να προκαλέσουν κατακράτηση υγρών και, συνεπώς, οι ασθενείς με καρδιακή ή νεφρική δυσλειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Οι γυναίκες με προϋπάρχουσα υπερτριγλυκεριδαιμία πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας υποκατάστασης οιστρογόνων ή ορμονικής υποκατάστασης, καθώς υπάρχουν σπάνιες αναφορές για άτομα με τη συγκεκριμένη πάθηση όπου η θεραπεία με οιστρογόνα προκάλεσε μεγάλη αύξηση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων στο πλάσμα η οποία οδήγησε σε παγκρεατίτιδα.

Η σχέση μεταξύ προϋπάρχουσας υπερτριγλυκεριδαιμίας και τοπικής κολπικής θεραπείας με χαμηλή δόση οιστρογόνων είναι άγνωστος.

Τα οιστρογόνα αυξάνουν τη θυροξινόδεσμευτική σφαιρίνη, με αποτέλεσμα την αύξηση των ολικών κυκλοφορούντων θυρεοειδικών ορμονών (όπως μετράται βάσει του συνδεδεμένου με πρωτεΐνη ιωδίου), των επιπέδων T4 (με ανοσολογικό προσδιορισμό στήλης ή με ανοσοδιαγνωστική μέθοδο με ακτινοβολία) ή των επιπέδων T3 (με ανοσοδιαγνωστική μέθοδο με ακτινοβολία). Η πρόσληψη της T3 με ρητίνη μειώνεται, κάτι που αντανακλά αύξηση της θυροξινόδεσμευτικής σφαιρίνης. Οι συγκεντρώσεις της ελεύθερης T4 και της ελεύθερης T3 παραμένουν αμετάβλητες. Τα επίπεδα άλλων δεσμευτικών πρωτεϊνών ενδέχεται να είναι αυξημένα στον ορό, π.χ. η σφαιρίνη που δεσμεύει τα κορτικοειδή, η σφαιρίνη που δεσμεύει τις ορμόνες του φύλου, με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων των κυκλοφορούντων κορτικοστεροειδών και των στεροειδών του φύλου, αντίστοιχα. Οι συγκεντρώσεις ελεύθερων ή βιολογικά δραστικών ορμονών παραμένουν αμετάβλητες. Τα επίπεδα άλλων πρωτεϊνών του πλάσματος ενδέχεται να είναι αυξημένα (αγγειοτασινόγόνο/υπόστρωμα ρενίνης, άλφα 1 αντιθρυψίνη, σερούλοπλασμίνη).

Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης δεν βελτιώνει τη γνωστική λειτουργία. Υπάρχουν ορισμένες αποδείξεις από τη δοκιμή WHI σχετικά με τον αυξημένο κίνδυνο πιθανής άνοιας σε γυναίκες που αρχίζουν τη χρήση συνεχούς συνδυασμένης θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης ή θεραπείας μόνο με οιστρογόνα μετά την ηλικία των 65 ετών.

Σε σπάνιες περιπτώσεις έχουν παρατηρηθεί καλοήθειες, ή ακόμα σπανιότερα κακοήθειες όγκοι στο ήπαρ που, σε μεμονωμένες περιπτώσεις, οδηγούν σε απειλητική για τη ζωή ενδοκοιλιακή αιμορραγία, μετά τη χρήση ορμονικών ουσιών όπως αυτές που περιέχονται στο [επινοηθείσα ονομασία]. Σε περίπτωση έντονης δυσφορίας στην άνω κοιλιακή χώρα, διόγκωσης του ήπατος ή ενδείξεων ενδοκοιλιακής αιμορραγίας, στο πλαίσιο της διαφορικής διάγνωσης πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ηπατικού όγκου.

Σημείωση:

Η ενδοκοιλιακή συσκευή εφαρμογής ενδέχεται να προκαλέσει ήσσονος σημασίας τοπικό τραυματισμό, ιδίως σε γυναίκες με σοβαρή ατροφία του κόλπου. Για την αποφυγή πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών στον σύντροφο το [επινοηθείσα ονομασία] δεν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως πριν τη σεξουαλική επαφή ή ως λιπαντικό.

Η χρήση του [επινοηθείσα ονομασία] μαζί με προϊόντα από λάτεξ (π.χ. προφυλακτικά, διαφράγματα) μπορεί να μειώσει τη λειτουργικότητα των προϊόντων αυτών καθιστώντας τα λιγότερο αξιόπιστα, καθώς το [επινοηθείσα ονομασία] περιέχει έκδοχα (άλλα συστατικά, κυρίως στεατικά).

Η κετυλοστεαρυλική αλκοόλη μπορεί να προκαλέσει τοπικό ερεθισμό του δέρματος (όπως για παράδειγμα δερματίτιδα εξ επαφής).

Παράγραφος 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

[Το υφιστάμενο κείμενο της παρούσας παραγράφου πρέπει να διαγραφεί και να αντικατασταθεί με το ακόλουθο κείμενο]

Δεν έχουν διερευνηθεί οι αλληλεπιδράσεις του [επινοηθείσα ονομασία] με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Ωστόσο, ο μεταβολισμός των οιστρογόνων ενδέχεται να αυξάνεται με τη ταυτόχρονη χρήση ουσιών οι οποίες είναι γνωστό ότι λειτουργούν ως επαγωγείς ενζύμων που μεταβολίζουν φάρμακα, ειδικά των ενζύμων του κυτοχρώματος P450, όπως αντισπασμωδικά (π.χ. φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη) και φάρμακα κατά των λοιμώξεων (π.χ. ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, νεβιραπίνη, εφαιβιρένζη).

Η ριτοναβίρη και η νελφίναβιρη, μολονότι είναι γνωστό ότι αποτελούν ισχυρούς αποκλειστές, επιδεικνύουν εντούτοις επαγωγικές ιδιότητες όταν συγχωρηγούνται με στεροειδείς ορμόνες. Τα φυτικά παρασκευάσματα που περιέχουν λειχηνόχορτο (υπερικόν το διάτρητον, St John's wort) ενδέχεται να επάγουν τον μεταβολισμό οιστρογόνων.

Από κλινική άποψη, ο αυξημένος μεταβολισμός των οιστρογόνων ενδέχεται να προκαλέσει μείωση της επίδρασης και αλλαγές στην εικόνα των αιμορραγιών της μήτρας.

Παράγραφος 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

[Το ακόλουθο κείμενο πρέπει να εισαχθεί στη συγκεκριμένη παράγραφο και να διαγραφεί το υφιστάμενο κείμενο]

Εγκυμοσύνη

Το [επινοηθείσα ονομασία] δεν ενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με [επινοηθείσα ονομασία] προκύψει εγκυμοσύνη, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται αμέσως. Τα αποτελέσματα των περισσότερων επιδημιολογικών μελετών μέχρι σήμερα σχετικά με την τυχαία έκθεση του εμβρύου σε οιστρογόνα δεν δείχνουν τερατογόνο ή εμβρυοτοξική επίδραση.

Θηλασμός

Το [επινοηθείσα ονομασία] δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Παράγραφος 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

[Το ακόλουθο κείμενο πρέπει να εισαχθεί στη συγκεκριμένη παράγραφο και να διαγραφεί το υφιστάμενο κείμενο]

Το [επινοηθείσα ονομασία] δεν είναι πιθανό να έχει επίδραση στην εγρήγορση ή στον συντονισμό.

Παράγραφος 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

[Το ακόλουθο κείμενο πρέπει να εισαχθεί στη συγκεκριμένη παράγραφο και να διαγραφεί το υφιστάμενο κείμενο]

Εμπειρία από τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας

Έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το [επινοηθείσα ονομασία]:

Κατηγορία οργανικού συστήματος (MedDRA)	Όχι Συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)	Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Παροδικός, ήπιος τοπικός ερεθισμός (π.χ. κνησμός, αίσθημα καύσου). Ελαφρές εκκρίσεις	Δερματική αντίδραση υπερευαισθησίας (αλλεργικό έκζεμα εξ επαφής)

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται με την πόσιμη και/ή διαδερμική θεραπεία με οιστρογόνα (επιδράσεις χαρακτηριστικές της συγκεκριμένης κατηγορίας):

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνές $\geq 1/100$ έως $< 1/10$ ($\geq 1\%$ και $< 10\%$)	Όχι Συχνές $> 1/1000$ έως $< 1/100$ ($> 0,1\%$ και $< 1\%$)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Κολπίτιδα, περιλαμβανομένης της κολπικής καντιντίασης
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Κατάθλιψη	Αλλαγές στη γενετήσια ορμή, διαταραχές της διάθεσης
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Ζάλη, κεφαλαλγία, ημικρανία, ανησυχία
Οφθαλμικές διαταραχές		Δυσανεξία σε φακούς επαφής
Αγγειακές διαταραχές		Φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή

Διαταραχές του γαστρεντερικού		Ναυτία, τυμπανισμός, κοιλιακό άλγος
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Νόσος της χοληδόχου κύστεως
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία	Χλόασμα/μέλασμα, υπερτρίχωση, κνησμός, εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών	Αρθραλγία, κράμπες στα κάτω άκρα	
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Μη φυσιολογική αιμορραγία της μήτρας (παροξυσμική αιμορραγία/εμφάνιση κηλίδων αίματος), μαστοδυνία, ευαισθησία μαστού, διόγκωση μαστού, έκκριση μαστού, λευκόρροια	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Οίδημα
Παρακλινικές εξετάσεις	Μεταβολές στο βάρος (αύξηση ή απώλεια), αυξημένα τριγλυκερίδια	

Κίνδυνος καρκίνου του μαστού

Οι εκτιμήσεις κινδύνου διαμορφώθηκαν με βάση τη συστηματική έκθεση και δεν είναι γνωστό εάν ισχύουν για την τοπική θεραπεία.

- Σε γυναίκες που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού οιστρογόνου-προγεστερόνου για χρονικό διάστημα άνω των 5 ετών, παρατηρήθηκε έως και διπλάσιος κίνδυνος καρκίνου του μαστού.
- Ο κίνδυνος για τις χρήστριες θεραπείας μόνο με οιστρογόνα είναι σημαντικά μικρότερος σε σύγκριση με τον κίνδυνο για τις χρήστριες συνδυασμών οιστρογόνου-προγεστερόνου.
- Το επίπεδο κινδύνου εξαρτάται από τη διάρκεια της χρήσης (βλ. παράγραφο 4.4).
- Παρουσιάστηκαν τα αποτελέσματα της μεγαλύτερης τυχαιοποιημένης, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο δοκιμής (μελέτη WHI) και της μεγαλύτερης επιδημιολογικής μελέτης (MWS).

Μελέτη Million Women Study – Εκτιμώμενος πρόσθετος κίνδυνος καρκίνου του μαστού μετά από 5ετή χρήση

Εύρος ηλικίας (έτη)	Πρόσθετα περιστατικά ανά 1000 χρήστριες θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης για χρονικό διάστημα 5 ετών*	Αναλογία κινδύνου	Πρόσθετα περιστατικά ανά 1000 χρήστριες θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης για χρονικό διάστημα 5 ετών (ΔΕ 95%)
		Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης μόνο με οιστρογόνα	
50 – 65	9 – 12	1,2	1 – 2 (0 – 3)
		Συνδυασμός οιστρογόνου-προγεσταγόνου	
50 – 65	9 – 12	1,7	6 (5 – 7)
* Υπολογιζόμενο με βάση την αρχική συχνότητα εμφάνισης σε αναπτυγμένες χώρες. # Συνολική αναλογία κινδύνου. Η αναλογία κινδύνου δεν είναι σταθερή αλλά αυξάνεται όσο μεγαλώνει η διάρκεια χρήσης Σημείωση: Επειδή το ιστορικό της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου του μαστού διαφέρει στις χώρες της ΕΕ, ο αριθμός των πρόσθετων περιστατικών καρκίνου του μαστού αλλάζει αναλογικά.			

Μελέτη US WHI – Πρόσθετος κίνδυνος καρκίνου του μαστού μετά από 5ετή χρήση

Εύρος ηλικίας (έτη)	Συχνότητα εμφάνισης ανά 1000 γυναίκες εικονικό σκέλος διάρκειας 5 ετών*	Αναλογία κινδύνου και ΔΕ 95%	Πρόσθετα περιστατικά ανά 1000 χρήστριες θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης για χρονικό διάστημα 5 ετών* (ΔΕ 95%)
		Μόνο συζευγμένα οιστρογόνα ιπποειδών	
50 – 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
		Συνδυασμένη θεραπεία υποκατάστασης οιστρογόνου-προγεσταγόνου (συζευγμένα οιστρογόνα ιπποειδών και οξική μεδροξυπρογεστερόνη §)	
50 – 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

* Μελέτη WHI σε γυναίκες χωρίς μήτρα, η οποία δεν καταδεικνύει αύξηση του κινδύνου καρκίνου του μαστού.

§ Όταν η ανάλυση περιορίστηκε σε γυναίκες που δεν είχαν λάβει θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης πριν από τη μελέτη, δεν παρατηρήθηκε καμία αύξηση του κινδύνου κατά τη διάρκεια των πρώτων 5 ετών της θεραπείας: μετά τα 5 έτη ο κίνδυνος ήταν υψηλότερος σε σύγκριση με τις μη χρήστριες

Υπερπλασία και καρκίνωμα του ενδομητρίου

Σε γυναίκες με ανέπαφη μήτρα ο κίνδυνος υπερπλασίας και καρκινώματος του ενδομητρίου είναι αυξημένος όταν χορηγείται μονοθεραπεία με οιστρογόνα για παρατεταμένο χρονικό διάστημα. Βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4.

Καρκίνος ωοθηκών

Οι εκτιμήσεις κινδύνου διαμορφώθηκαν με βάση τη συστηματική έκθεση και δεν είναι γνωστό εάν ισχύουν για την τοπική θεραπεία.

Η μακροχρόνια χρήση θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης μόνο με οιστρογόνα και με συνδυασμό οιστρογόνου-προγεσταγόνου σχετίζεται με ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο καρκίνου των ωοθηκών. Στη μελέτη Million Women Study η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης επί 5 έτη είχε ως αποτέλεσμα 1 πρόσθετο περιστατικό ανά 2500 χρήστριες.

Κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής

Οι εκτιμήσεις κινδύνου διαμορφώθηκαν με βάση τη συστηματική έκθεση και δεν είναι γνωστό εάν ισχύουν για την τοπική θεραπεία.

Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης σχετίζεται με σχετικό κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής, π.χ. εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης ή πνευμονικής εμβολής, υψηλότερο κατά 1,3-3 φορές. Η εμφάνιση ενός τέτοιου συμβάματος είναι περισσότερο πιθανή κατά τον πρώτο χρόνο της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης (βλ. παράγραφο 4.4). Στη συνέχεια παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των μελετών WHI:

Εύρος ηλικίας (έτη)	Συχνότητα εμφάνισης ανά 1000 γυναίκες εικονικό σκέλος διάρκειας 5 ετών	Αναλογία κινδύνου και ΔΕ 95%	Πρόσθετα περιστατικά ανά 1000 χρήστριες
------------------------	--	---------------------------------	---

*Μελέτη σε γυναίκες χωρίς μήτρα.

Ο κίνδυνος στεφανιαίας νόσου είναι ελαφρώς αυξημένος σε χρήτριες θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης με συνδυασμό οιστρογόνου-προγεσταγόνου ηλικίας άνω των 60 ετών (βλ. παράγραφο 4.4).

Ο εν λόγω σχετικός κίνδυνος δεν εξαρτάται από την ηλικία ή τη διάρκεια χρήσης, αλλά καθώς ο αρχικός κίνδυνος εξαρτάται σε σημαντικό βαθμό από την ηλικία, ο συνολικός κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου σε γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης αυξάνεται με την ηλικία (βλ. παράγραφο 4.4).

* Δεν έγινε διαφοροποίηση μεταξύ ισχαιμικών και αιμορραγικών εγκεφαλικών επεισοδίων

Σε ό,τι αφορά τη θεραπεία με οιστρογόνο/προγεσταγόνο έχουν αναφερθεί και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι εκτιμήσεις κινδύνου διαμορφώθηκαν με βάση τη συστηματική έκθεση και δεν είναι γνωστό εάν ισχύουν για την τοπική θεραπεία:

- Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: πολύμορφο ερύθημα, οζώδες ερύθημα, αγγειακή πορφύρα
- Πιθανή άνοια μετά την ηλικία των 65 ετών (βλ. παράγραφο 4.4)
- Νόσος της χοληδόχου κύστεως

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V*](#).

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

Παράγραφος 4.9 Υπερδοσολογία

[Το κείμενο παρακάτω πρέπει να εισαχθεί στη συγκεκριμένη παράγραφο. Το υφιστάμενο κείμενο πρέπει να διαγραφεί.]

Μετά από τυχαία ή εκούσια χορήγηση μεγάλων ποσοτήτων [επινοηθείσα ονομασία] ενδέχεται να προκληθούν ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως γαστρεντερική δυσφορία, ναυτία, κ.λπ. Η θεραπεία είναι συμπτωματική.

Παράγραφος 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

[...]

[Το κείμενο παρακάτω πρέπει να διαγραφεί από τη συγκεκριμένη παράγραφο]

Η δραστική ουσία που περιέχει το [επινοηθείσα ονομασία] είναι η 17β-οιστραδιόλη, μια φυσική γεννητική ορμόνη, σε συγκέντρωση 0,01%. Η οιστραδιόλη είναι το πλέον δραστικό φυσικό οιστρογόνο που δρα ενδοκυτταρικά. Παράλληλα με τις συνήθεις ορμονικές επιδράσεις της κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής περιόδου, η οιστραδιόλη έχει και χαρακτηριστικές επιδράσεις στο δέρμα. Σε συγκέντρωση $\geq 0,01\%$ περίπου, τοπικά ή συστηματικά, η οιστραδιόλη διαστέλλει τα τριχοειδή αγγεία και ενισχύει γενικά την αιμάτωση. Τα οιστρογόνα διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων στην περιοχή των γεννητικών οργάνων και του ουροποιητικού συστήματος, καθώς επίσης αυξάνουν και τη σύνθεση κολλαγόνου στο δέρμα.

Όπως συμβαίνει και με άλλες στεροειδείς ορμόνες, η οιστραδιόλη δρα απευθείας στο γενετικό υλικό (DNA) μέσω συγκεκριμένων υποδοχέων. Συνεπώς, η οιστραδιόλη επηρεάζει τη μεταγραφή (σύνθεση RNA) και, ως εκ τούτου, διεγείρει τη σύνθεση συγκεκριμένων πρωτεϊνών. Επιπλέον, η οιστραδιόλη έχει ταχεία μη γονιδιωματική δράση (μεταγωγή σήματος).

[Το κείμενο παρακάτω πρέπει να προστεθεί στη συγκεκριμένη παράγραφο].

Η δραστική ουσία, η συνθετική 17β-οιστραδιόλη, είναι χημικά και βιολογικά όμοια με την ενδογενή ανθρώπινη οιστραδιόλη.

Η ενδογενής 17β-οιστραδιόλη επάγει και διατηρεί τα πρωτεύοντα και δευτερεύοντα χαρακτηριστικά της θηλυκής γεννητικής ορμόνης. Η βιολογική επίδραση της 17β-οιστραδιόλης πραγματοποιείται μέσω πολλών ειδικών υποδοχέων οιστρογόνων. Το σύμπλεγμα υποδοχέων στεροειδών συνδέεται στο DNA των κυττάρων και προκαλεί τη σύνθεση συγκεκριμένων πρωτεϊνών.

Η ωρίμανση του επιθηλίου του κόλπου εξαρτάται από τα οιστρογόνα. Τα οιστρογόνα αυξάνουν τον αριθμό των επιφανειακών και ενδιάμεσων κυττάρων και μειώνουν τον αριθμό των βασικών κυττάρων στα κολπικά επιχρίσματα.

Τα οιστρογόνα διατηρούν το pH του κόλπου σε φυσιολογικά επίπεδα (4,5), γεγονός που ενισχύει τη φυσιολογική βακτηριακή χλωρίδα.

Παράγραφος 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

[Το κείμενο παρακάτω πρέπει να προστεθεί στη συγκεκριμένη παράγραφο. Το υφιστάμενο κείμενο πρέπει να διαγραφεί.]

Η οιστραδιόλη, εφαρμοζόμενη στον κόλπο, απορροφάται από το επιθήλιο του κόλπου και διοχετεύεται στη ροή του αίματος σε συγκεντρώσεις παροδικά υψηλότερες του φυσιολογικού εύρους στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Μετά από τη χορήγηση μίας δόσης 2 g [επινοηθείσα ονομασία], που ισοδυναμεί με 200 μg E2, παρατηρήθηκαν οι ακόλουθες τιμές: $AUC_{0-\infty} = 887,5 \text{ pg/ml} \cdot \text{h}$, $AUC_{0-tz} = 799,5 \text{ pg/ml} \cdot \text{h}$, $C_{\max} = 86,2 \text{ pg/ml}$. Η γεωμετρική μέση διάρκεια ημιζωής της E2 ήταν 5,05 ώρες, με υψηλή διακύμανση μεταξύ των υποκειμένων. Σε μια άλλη μελέτη, η μέση συγκέντρωση της οιστραδιόλης στον ορό κατά την έναρξη της μελέτης και την ημέρα 31 (ήτοι περίπου 36 ώρες μετά τη χορήγηση της υπό μελέτη φαρμακευτικής αγωγής την ημέρα 29) ήταν 6,4 pg/ml και 15,1 pg/ml αντίστοιχα στην ομάδα που έλαβε [επινοηθείσα ονομασία] και 4,4 pg/ml και 6,2 pg/ml αντίστοιχα στην ομάδα εικονικού φαρμάκου.

Η οιστραδιόλη μεταβολίζεται ταχέως στο ήπαρ και στην εντερική οδό σε εστρόνη και, ακολούθως, σε οιστριόλη. Η μετατροπή της οιστραδιόλης σε οιστριόλη είναι μη αναστρέψιμη. Ποσοστό μεγαλύτερο του 95% της οιστριόλης απεκκρίνεται στα ούρα, κυρίως με τη μορφή γλυκουρονιδίων.

Παράγραφος 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

[Το κείμενο παρακάτω πρέπει να προστεθεί στη συγκεκριμένη παράγραφο. Το υφιστάμενο κείμενο πρέπει να διαγραφεί.]

Η 17β-οιστραδιόλη είναι μια ευρέως γνωστή ουσία. Οι μη κλινικές μελέτες δεν έδωσαν πρόσθετα δεδομένα σχετικά με την κλινική ασφάλεια, πέραν αυτών που περιλαμβάνονται ήδη σε άλλες παραγράφους της ΠΧΠ.

Παράγραφος 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

[Το κείμενο παρακάτω πρέπει να διαγραφεί από τη συγκεκριμένη παράγραφο]

[...] και δερματική χρήση στην περιοχή των εξωτερικών γεννητικών οργάνων.

II. Φύλλο οδηγιών χρήσης

[Οι υφιστάμενες πληροφορίες του προϊόντος πρέπει να τροποποιηθούν (με προσθήκη, αντικατάσταση ή διαγραφή κειμένου, κατά περίπτωση) για να αντανakλούν τη συμφωνηθείσα διατύπωση που αναφέρεται ακολούθως]

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ [επινοηθείσα ονομασία] ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

[Το κείμενο παρακάτω πρέπει να διαγραφεί από τη συγκεκριμένη παράγραφο]

Το [επινοηθείσα ονομασία] είναι κρέμα που περιέχει οιστραδιόλη για κολπική χρήση.

Το [επινοηθείσα ονομασία] χρησιμοποιείται:

Για τη θεραπεία ατροφικών διαταραχών του κόλπου και του αιδοίου που οφείλονται σε έλλειψη οιστρογόνων, π.χ. ατροφική κολπίτιδα, προβλήματα στη συνουσία, στένωση του κόλπου, ατροφία του αιδοίου με αίσθημα καύσου και κνησμό

[Το κείμενο παρακάτω πρέπει να προστεθεί στη συγκεκριμένη παράγραφο]

Το [επινοηθείσα ονομασία] είναι κρέμα που περιέχει οιστραδιόλη για κολπική χρήση

- Η οιστραδιόλη είναι η θηλυκή γεννητική ορμόνη.
- Ανήκει σε μια κατηγορία ορμονών που ονομάζονται οιστρογόνα.
- Είναι ακριβώς ίδια με την οιστραδιόλη που παράγεται από τις ωοθήκες των γυναικών.

Το [επινοηθείσα ονομασία] ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται τοπικές θεραπείες ορμονικής υποκατάστασης.

Χρησιμοποιείται για την ανακούφιση από τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης στον κόλπο, όπως η ξηρότητα ή ο ερεθισμός. Στην ιατρική ορολογία, η κατάσταση αυτή είναι γνωστή ως ατροφία του κόλπου. Προκαλείται από την πτώση των επιπέδων των οιστρογόνων στον οργανισμό σας. Αυτό συμβαίνει φυσιολογικά μετά την εμμηνόπαυση.

Το [επινοηθείσα ονομασία] δρα αντικαθιστώντας τα οιστρογόνα που παράγονται φυσιολογικά από τις ωοθήκες των γυναικών. Εισάγεται στον κόλπο σας, ώστε οι ορμόνες να απελευθερώνονται στο σημείο στόχο. Κατ' αυτόν τον τρόπο ενδέχεται να ανακουφιστείτε από τη δυσφορία στον κόλπο σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το [επινοηθείσα ονομασία]

[Το υφιστάμενο κείμενο πρέπει να διαγραφεί από τη συγκεκριμένη παράγραφο και να αντικατασταθεί με το ακόλουθο κείμενο]

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με [επινοηθείσα ονομασία], μετά από κάθε εφαρμογή παρατηρείται παροδική αύξηση των επιπέδων οιστραδιόλης στο πλάσμα

μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών πάνω από το φυσιολογικό εύρος. Συνεπώς, για λόγους ασφαλείας, το [επινοηθείσα ονομασία] δεν πρέπει να χρησιμοποιείτε για περισσότερες από 4 εβδομάδες.

Μην χρησιμοποιείτε το [επινοηθείσα ονομασία] όταν χρησιμοποιείτε άλλα προϊόντα θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης, όπως δισκία, επιθέματα ή γέλη οιστρογόνου για τη θεραπεία εξάψεων ή την πρόληψη της οστεοπόρωσης

Ιατρικό ιστορικό και τακτικοί έλεγχοι

Η χρήση θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης ενέχει κινδύνους που πρέπει να εξετάζονται κατά τη λήψη της απόφασης σχετικά με την έναρξη της θεραπείας με [επινοηθείσα ονομασία] ή με τη συνέχισή της.

Πριν από την έναρξη (ή επανέναρξη) της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης, ο γιατρός σας θα λάβει το προσωπικό και οικογενειακό σας ιατρικό ιστορικό. Ο γιατρός σας μπορεί να κρίνει ότι πρέπει να υποβληθείτε σε σωματική εξέταση, στην οποία μπορεί να περιλαμβάνεται εξέταση των μαστών σας και/ή, εάν είναι απαραίτητο, ενδοσκοπική εξέταση.

Ο έλεγχος των μαστών σας πρέπει να γίνεται τακτικά, σύμφωνα με τις συστάσεις του γιατρού σας.

Μην χρησιμοποιείτε το [επινοηθείσα ονομασία] σε περίπτωση που

- είστε **αλλεργική** (έχετε υπερευαισθησία) στην **οιστραδιόλη** ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του [επινοηθείσα ονομασία] (αναφέρονται στην παράγραφο 6. Περισσότερες πληροφορίες)
- πάσχετε ή έχετε ιστορικό **καρκίνου του μαστού**, ή εάν υπάρχει υποψία καρκίνου του μαστού
- πάσχετε ή έχετε ιστορικό **καρκίνου ευαίσθητου στα οιστρογόνα**, όπως καρκίνος του εσωτερικού της μήτρας (ενδομήτριο), ή σε περίπτωση υποψίας τέτοιου καρκίνου
- εμφανίσετε **ανεξήγητη κολπική αιμορραγία**
- πάσχετε από υπερβολική **πάχυνση του εσωτερικού της μήτρας** (υπερπλασία του ενδομητρίου) η οποία δεν αντιμετωπίζεται θεραπευτικά
- πάσχετε ή έχετε ιστορικό **σχηματισμού θρόμβων αίματος στις φλέβες σας** (θρόμβωση), όπως αυτές των κάτω άκρων (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση) ή στους πνεύμονές σας (πνευμονική εμβολή)
- πάσχετε **από διαταραχές οι οποίες επηρεάζουν την πήξη του αίματος** (για παράδειγμα ανεπάρκεια πρωτεΐνης C, πρωτεΐνης S ή αντιθρομβίνης)
- πάσχετε ή έχετε ιστορικό νόσου προκληθείσας από θρόμβους αίματος στις αρτηρίες, όπως **καρδιακή προσβολή, εγκεφαλικό επεισόδιο ή στηθάγχη**
- πάσχετε ή έχετε ιστορικό **ηπατοπάθειας** και τα αποτελέσματα από τις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας δεν είναι φυσιολογικά
- πάσχετε από ένα σπάνιο αιματολογικό πρόβλημα που ονομάζεται «**πορφυρία**», το οποίο περνάει από γενιά σε γενιά (κληρονομικό).

Εάν κάποια από τις προαναφερθείσες παθήσεις εμφανιστεί για πρώτη φορά κατά τη χρήση του [επινοηθείσα ονομασία], διακόψτε τη χρήση του αμέσως και συμβουλευθείτε τον γιατρό σας.

Προσέχετε ιδιαίτέρως με το [επινοηθείσα ονομασία]

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν αντιμετωπίζετε, ή αντιμετωπίσατε κατά το παρελθόν κάποια από τις ακόλουθες καταστάσεις. Σε αυτήν την περίπτωση, πρέπει να επισκέπτεστε συχνότερα τον γιατρό σας για να υποβάλλεστε σε έλεγχο. Το [επινοηθείσα ονομασία] προορίζεται για βραχυχρόνια (διάρκειας 4 εβδομάδων) τοπική θεραπεία στον κόλπο και η απορρόφησή του στο αίμα είναι μικρή. Συνεπώς, είναι λιγότερο πιθανό οι ακόλουθες παθήσεις να επιδεινωθούν ή να υποτροπιάσουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με [επινοηθείσα ονομασία].

- Άσθμα
- Επιληψία
- Διαβήτης
- Χολόλιθοι
- Υψηλή αρτηριακή πίεση
- Ημικρανίες ή σοβαρές κεφαλαλγίες
- Ηπατική διαταραχή, όπως καλοήθης ηπατικός όγκος
- Ανάπτυξη του εσωτερικού της μήτρας εκτός αυτής (ενδομητρίωση) ή ιστορικό υπερβολικής ανάπτυξης του εσωτερικού της μήτρας (υπερπλασία του ενδομητρίου)
- Νόσος που επηρεάζει το τύμπανο και την ακοή (ωτοσκλήρυνση)
- Νόσος του ανοσοποιητικού συστήματος που επηρεάζει πολλά όργανα του οργανισμού (συστημικός ερυθηματώδης λύκος, ΣΕΛ)
- Αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου ευαίσθητου σε οιστρογόνα (όπως εάν έχετε μητέρα, αδερφή ή γιαγιά που εμφάνισαν καρκίνο του μαστού)
- Αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης θρόμβων αίματος (βλ. «Θρόμβοι αίματος σε φλέβα (θρόμβωση)»)
- Ινώματα στο εσωτερικό της μήτρας σας
- Υψηλά επίπεδα λιπιδίων στο αίμα σας (τριγλυκερίδια)
- Κατακράτηση υγρών λόγω καρδιακών ή νεφρικών προβλημάτων.

Μην χρησιμοποιείτε το [επινοηθείσα ονομασία] όταν χρησιμοποιείτε άλλα προϊόντα θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης, όπως δισκία, επιθέματα ή γέλη οιστρογόνου για τη θεραπεία εξάψεων ή την πρόληψη της οστεοπόρωσης.

Διακόψτε τη χρήση του [επινοηθείσα ονομασία] και απευθυνθείτε αμέσως σε γιατρό

Εάν κατά τη χρήση θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω:

- Κεφαλαλγίες τύπου ημικρανίας, παρατηρούμενες για πρώτη φορά
- Κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού μέρους των ματιών σας (ίκτερος), κάτι το οποίο μπορεί να είναι ένδειξη ηπατικής νόσου
- Μεγάλη αύξηση της αρτηριακής πίεσης (με συμπτώματα όπως κεφαλαλγία, κόπωση, ζάλη)

- Οποιαδήποτε από τις παθήσεις που αναφέρονται στην ενότητα «Μην χρησιμοποιείτε το [επινοηθείσα ονομασία]»

Εάν είστε έγκυος

Εάν παρατηρήσετε σημάδια θρόμβου αίματος, όπως:

- επώδυνο οίδημα και ερυθρότητα των κάτω άκρων
- αιφνίδιος πόνος στον θώρακα
- δυσκολία στην αναπνοή

Για περισσότερες πληροφορίες, βλ. «Θρόμβοι αίματος σε φλέβα (θρόμβωση)».

Οι ακόλουθοι κίνδυνοι αφορούν τα φάρμακα θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης που εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος. Δεν είναι γνωστό εάν οι κίνδυνοι αυτοί ισχύουν και για τις τοπικές θεραπείες όπως το [επινοηθείσα ονομασία].

Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης και καρκίνος

Υπερβολική πάχυνση του εσωτερικού της μήτρας (υπερπλασία του ενδομητρίου) και καρκίνος του εσωτερικού της μήτρας (καρκίνος του ενδομητρίου)

Η λήψη θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης με δισκία μόνο οιστρογόνου για μεγάλο χρονικό διάστημα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο καρκίνου του εσωτερικού της μήτρας (του ενδομητρίου). Είναι αβέβαιο εάν η μακροχρόνια (για περισσότερο από ένα έτος) ή η επαναλαμβανόμενη χρήση σκευασμάτων οιστρογόνου χορηγούμενων τοπικά στον κόλπο ενέχει παρόμοιο κίνδυνο.

Σε περίπτωση **παροξυσμικής αιμορραγίας ή εμφάνισης κηλίδων αίματος**, δεν πρέπει να ανησυχήσετε, αλλά να επισκεφθείτε τον γιατρό σας. Μπορεί να είναι ένδειξη ότι το ενδομήτρίό σας έχει γίνει πιο παχύ.

Καρκίνος του μαστού

Τα στοιχεία υποδεικνύουν ότι η λήψη θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης με συνδυασμό οιστρογόνου-προγεστανόνου, ενδεχομένως και θεραπείας μόνο με οιστρογόνο, αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Ο πρόσθετος κίνδυνος εξαρτάται από το χρονικό διάστημα που λάβατε θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης. Ο κίνδυνος αυτός καθίσταται σαφής μέσα σε λίγα χρόνια. Ωστόσο, λίγα χρόνια (5 κατά το μέγιστο) μετά τη διακοπή της θεραπείας επανέρχεται στα κανονικά επίπεδα.

Σε ό,τι αφορά τις γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε αφαίρεση μήτρας και χρησιμοποιούν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης μόνο με οιστρογόνο επί 5 έτη, διαπιστώθηκε μικρή ή καμία αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού.

Σύγκριση

Στις γυναίκες ηλικίας 50 έως 79 ετών που δεν λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, κατά μέσο όρο 9 έως 14 στις 1000 θα διαγνωσθούν με καρκίνο του μαστού σε διάστημα 5 ετών. Στις γυναίκες ηλικίας 50 έως 79 ετών που λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης με συνδυασμό οιστρογόνου-προγεσταγόνου επί 5 έτη, τα συμβάματα θα ανέλθουν σε 13 έως 20 στα 1000 (ήτοι 4 έως 6 πρόσθετα περιστατικά).

Ελέγχετε τακτικά τους μαστούς σας. Επισκεφθείτε τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε αλλαγή, όπως:

- πτυχώσεις ή βαθουλώματα στο δέρμα
- αλλαγές στις θηλές
- οποιοδήποτε εξόγκωμα μπορεί να δείτε ή να νιώσετε

Καρκίνος των ωοθηκών

Ο καρκίνος των ωοθηκών είναι σπάνιος. Σε γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης επί 5 έως 10 χρόνια τουλάχιστον, έχει παρατηρηθεί ελαφρώς αυξημένος κίνδυνος καρκίνου των ωοθηκών.

Στις γυναίκες ηλικίας 50 έως 69 ετών που δεν λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, κατά μέσο όρο περίπου 2 γυναίκες στις 1000 θα διαγνωσθούν με καρκίνο των ωοθηκών σε χρονικό διάστημα 5 ετών. Στις γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης επί 5 έτη, τα συμβάματα διαμορφώνονται σε 2 έως 3 ανά 1000 χρήστριες (ήτοι έως 1 πρόσθετο περιστατικό).

Επίδραση της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης στην καρδιά και στο κυκλοφορικό σύστημα

Θρόμβοι αίματος σε φλέβα (θρόμβωση)

Ο κίνδυνος σχηματισμού θρόμβων αίματος στις φλέβες είναι 1,3 έως 3 φορές υψηλότερος σε χρήστριες θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης σε σύγκριση με μη χρήστριες, ιδίως κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους λήψης της θεραπείας.

Οι θρόμβοι αίματος μπορεί να είναι σοβαροί και, εάν κάποιος από αυτούς μετακινηθεί στους πνεύμονες, μπορεί να προκαλέσει πόνο στον θώρακα, δυσκολία στην αναπνοή, λιποθυμία ή ακόμη και θάνατο.

Είναι πιθανότερο να εμφανίσετε θρόμβους αίματος στις φλέβες σας όσο μεγαλώνετε, καθώς επίσης και εάν κάτι από τα ακόλουθα ισχύει στην περίπτωσή σας. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν οποιοδήποτε από τα ακόλουθα ισχύει για εσάς:

- δεν μπορείτε να βαδίζετε επί μεγάλο χρονικό διάστημα λόγω μείζονος χειρουργείου, τραυματισμού ή ασθένειας
- είστε εξαιρετικά υπέρβαρα ($\Delta\text{ΜΣ} > 30 \text{ kg/m}^2$)
- έχετε κάποιο πρόβλημα στην πήξη του αίματος που χρήζει μακροχρόνιας θεραπείας με φάρμακο που χρησιμοποιείται για την πρόληψη δημιουργίας θρόμβων αίματος
- εάν κάποιος στενός συγγενής σας εμφάνισε θρόμβωση στα κάτω άκρα, στον πνεύμονα ή σε άλλο όργανο
- εάν πάσχετε από συστηματικό ερυθηματώδη λύκο (ΣΕΛ)
- εάν έχετε καρκίνο.

Για τις ενδείξεις της θρόμβωσης, βλ. «Σταματήστε το [επινοηθείσα ονομασία] και αναζητήστε αμέσως ιατρική συμβουλή».

Σύγκριση

Για τις γυναίκες που δεν λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, υπολογίζεται ότι κατά μέσο όρο 4 έως 7 στις 1000 χρήστριες που διανύουν τη δεκαετία των 50 αναμένεται να εμφανίσουν θρόμβο αίματος σε φλέβα εντός περιόδου 5 ετών.

Για τις γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης με οιστρογόνο-προγεσταγόνο επί 5 έτη, υπολογίζεται ότι ο αριθμός των περιπτώσεων θα κυμαίνεται από 9 έως 12 ανά 1000 χρήστριες που διανύουν τη δεκαετία των 50 (ήτοι 5 πρόσθετα περιστατικά).

Για τις γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε αφαίρεση μήτρας και λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης μόνο με οιστρογόνα για χρονικό διάστημα 5 ετών, υπολογίζεται ότι ο αριθμός των περιπτώσεων θα είναι από 5 έως 8 ανά 1000 χρήστριες που διανύουν τη δεκαετία των 50 (ήτοι 1 πρόσθετο περιστατικό).

Καρδιακή νόσος (καρδιακή προσβολή)

Δεν υπάρχουν αποδείξεις ότι η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης προλαμβάνει την καρδιακή προσβολή.

Για τις γυναίκες ηλικίας άνω των 60 ετών που λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης με οιστρογόνο-προγεσταγόνο η πιθανότητα εμφάνισης καρδιακής νόσου είναι ελαφρώς μεγαλύτερη σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης.

Σε ό,τι αφορά τις γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε αφαίρεση μήτρας και λαμβάνουν θεραπεία μόνο με οιστρογόνα δεν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος καρδιακής νόσου.

Εγκεφαλικό επεισόδιο

Ο κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου είναι περίπου 1,5 φορές υψηλότερος στις χρήστριες θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης σε σύγκριση με τις μη χρήστριες. Ο αριθμός των πρόσθετων περιστατικών εγκεφαλικού επεισοδίου που οφείλεται στη χρήση θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης αυξάνεται με την ηλικία.

Σύγκριση

Για τις γυναίκες που δεν λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης υπολογίζεται ότι ο αριθμός των συμβαμάτων εγκεφαλικών επεισοδίων που θα συμβούν σε μια περίοδο 5 ετών διαμορφώνεται κατά μέσο όρο σε 8 ανά 1000 γυναίκες που διανύουν τη δεκαετία των 50. Για τις γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης υπολογίζεται ότι ο αριθμός των συμβαμάτων σε μια περίοδο 5 ετών διαμορφώνεται κατά μέσο όρο σε 11 ανά 1000 γυναίκες που διανύουν τη δεκαετία των 50 (ήτοι 3 πρόσθετα περιστατικά).

Λοιπές παθήσεις

Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης δεν προλαμβάνει την απώλεια μνήμης. Υπάρχουν ορισμένες αποδείξεις περί υψηλότερου κινδύνου απώλειας μνήμης σε γυναίκες που ξεκινούν τη χρήση θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης μετά την ηλικία των 65 ετών. Για περισσότερες συμβουλές απευθυνθείτε στον γιατρό σας.

Σημείωση

Η κετυλοστεαρυλική αλκοόλη μπορεί να προκαλέσει τοπικό ερεθισμό του δέρματος (όπως για παράδειγμα δερματίτιδα εξ επαφής)

Για την αποφυγή πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών στον σύντροφό σας μην χρησιμοποιείτε το [επινοηθείσα ονομασία] αμέσως πριν τη σεξουαλική επαφή ή ως λιπαντικό.

Προσέξτε ιδιαίτερα κατά τη χρήση του [επινοηθείσα ονομασία] με προϊόντα από λάτεξ (π.χ. προφυλακτικά, διαφράγματα), επειδή το εν λόγω φάρμακο περιέχει έκδοχα (άλλα συστατικά, κυρίως στεατικά) τα οποία μπορεί να μειώσουν τη λειτουργικότητα των προϊόντων αυτών καθιστώντας τα λιγότερο αξιόπιστα.

Εάν το δέρμα σας στην περιοχή του κόλπου είναι πολύ ευάλωτο, πρέπει να προσέχετε ιδιαίτερα κατά την εισαγωγή της συσκευής εφαρμογής στον κόλπο.

Χρήση άλλων φαρμάκων

Οι αλληλεπιδράσεις του [επινοηθείσα ονομασία] με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα δεν έχουν διερευνηθεί.

Εγκυμοσύνη και θηλασμός

Το [επινοηθείσα ονομασία] προορίζεται για χρήση μόνο από μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Εάν μείνετε έγκυος, σταματήστε τη χρήση του [επινοηθείσα ονομασία] και επικοινωνήστε με τον γιατρό σας. Το [επινοηθείσα ονομασία] δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Καμία γνωστή επίδραση.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το [επινοηθείσα ονομασία]

[Το κείμενο παρακάτω πρέπει να προστεθεί στη συγκεκριμένη παράγραφο και να διαγραφούν τα υφιστάμενα κείμενα]

Να χρησιμοποιείτε το [επινοηθείσα ονομασία] τηρώντας πάντα αυστηρά τις οδηγίες που αναφέρονται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Οδηγίες δοσολογίας, τρόπος και διάρκεια χορήγησης

Σε περίπτωση που δεν έχετε λάβει διαφορετικές οδηγίες από τον γιατρό που σας συνταγογράφησε το [επινοηθείσα ονομασία], ισχύουν οι ακόλουθες πληροφορίες. Πρέπει να τηρείτε πάντα τις οδηγίες χρήσης. Σε αντίθετη περίπτωση το [επινοηθείσα ονομασία] ενδέχεται να μην δράσει σωστά.

Πώς να χρησιμοποιήσετε το [επινοηθείσα ονομασία]

Το [επινοηθείσα ονομασία] είναι κρέμα για κολπική χρήση.

Η εμπειρία από τη χρήση του σε γυναίκες ηλικίας άνω των 65 ετών είναι περιορισμένη.

Μπορείτε να ξεκινήσετε τη χρήση του [επινοηθείσα ονομασία] οποιαδήποτε ημέρα σας βολεύει.

Το [επινοηθείσα ονομασία] πρέπει να χορηγείται με συσκευή εφαρμογής.

Πριν από την κατάκλιση εισάγετε στον κόλπο το περιεχόμενο μίας γεμάτης συσκευής εφαρμογής (= 2 g κρέμας). Την πρώτη εβδομάδα της θεραπείας, το [επινοηθείσα ονομασία] πρέπει να χορηγείται κάθε δεύτερη μέρα, π.χ. ανά 48 ώρες, ενώ, στη συνέχεια, δύο φορές

την εβδομάδα (δόση συντήρησης). Μετά από κάθε χρήση, πρέπει να πλένετε τη συσκευή με ζεστό νερό. Η διάρκεια της θεραπείας δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 4 εβδομάδες. Μετά την ολοκλήρωση του κύκλου θεραπείας, το υπολειπόμενο προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται.

[Στην παράγραφο αυτή εισάγεται η χρήση της κρέμας με συσκευή εφαρμογής. Το τμήμα της παραγράφου 3 δεν έχει τροποποιηθεί στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας]

[...]

[Το ακόλουθο κείμενο πρέπει να προστεθεί στην παράγραφο «Καθαρισμός της συσκευής εφαρμογής μετά από τη χρήση»]

Σε περίπτωση φθοράς της συσκευής εφαρμογής πρέπει να σταματήσετε τη χρήση της και να ενημερώσετε τον κατασκευαστή της.

Για πόσο χρονικό διάστημα μπορείτε να χρησιμοποιείτε το [επινοηθείσα ονομασία];

Το [επινοηθείσα ονομασία] δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για περισσότερο από 4 εβδομάδες.

Δεν είναι γνωστό εάν η παρατεταμένη θεραπεία ή οι επαναλαμβανόμενοι κύκλοι θεραπείας προκαλούν πάχυνση του εσωτερικού της μήτρας (υπερπλασία του ενδομητρίου) και καρκίνο της μήτρας (καρκίνος του ενδομητρίου). Συνεπώς, δεν συνιστάται η παρατεταμένη θεραπεία πέραν των 4 εβδομάδων. Εάν τα συμπτώματα της ατροφίας του κόλπου επιμένουν πέραν των 4 εβδομάδων, πρέπει να ληφθεί εναλλακτική θεραπεία. Μιλήστε με τον γιατρό σας.

Εάν εμφανιστεί παροξυσμική αιμορραγία ή κηλίδες αίματος, πρέπει να σταματήσετε αμέσως τη χρήση του [επινοηθείσα ονομασία]. Συνήθως, δεν πρόκειται για κάτι ανησυχητικό, αλλά πρέπει να επισκεφθείτε τον γιατρό σας.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση [επινοηθείσα ονομασία] από την κανονική

Εάν κατά την εφαρμογή χρησιμοποιήσετε υπερβολική ποσότητα [επινοηθείσα ονομασία], ενδέχεται να εμφανιστούν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ναυτία. Απευθυνθείτε σε κάποιον γιατρό ή φαρμακοποιό.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το [επινοηθείσα ονομασία]

Μην πάρετε διπλή δόση [επινοηθείσα ονομασία] για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Συνεχίστε κανονικά τη θεραπεία σας.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το [επινοηθείσα ονομασία]

Ο γιατρός σας θα σας εξηγήσει τις επιδράσεις της διακοπής της θεραπείας, καθώς και τον χρόνο που πρέπει να τη διακόψετε. Επίσης, θα σας ενημερώσει σχετικά με τις άλλες δυνατότητες θεραπείας που υπάρχουν για την περίπτωσή σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

[Το κείμενο παρακάτω πρέπει να εισαχθεί στη συγκεκριμένη παράγραφο και να διαγραφούν τα υφιστάμενα κείμενα]

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το [επινοηθείσα ονομασία] μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Για τη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών χρησιμοποιούνται οι ακόλουθες κατηγορίες:

Πολύ συχνές:	σε περισσότερους από 1 στους 10 ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία
Συχνές:	σε 1 έως 10 ασθενείς από τους 100 που υποβάλλονται σε θεραπεία
Όχι συχνές:	σε 1 έως 10 ασθενείς από τους 1.000 που υποβάλλονται σε θεραπεία
Σπάνιες:	σε 1 έως 10 ασθενείς από τους 10.000 που υποβάλλονται σε θεραπεία
Πολύ σπάνιες:	σε λιγότερους από 1 στους 10.000 ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία
Μη γνωστές:	η συχνότητά τους δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα

Όχι συχνές: ενδέχεται να εμφανιστεί προσωρινός ήπιος τοπικός ερεθισμός (π.χ. κνησμός, αίσθημα καύσου) και ελαφριές εκκρίσεις.

Πολύ σπάνιες: αλλεργικές αντιδράσεις.

Με τη χορήγηση πόσιμης και/ή διαδερμικής θεραπείας με οιστρογόνα μπορεί να εμφανιστούν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- Νόσος της χοληδόχου κύστης
- Διάφορες δερματικές διαταραχές:
 - ο αποχρωματισμός του δέρματος, ιδίως του προσώπου ή του λαιμού, γνωστός ως μάσκα της εγκυμοσύνης (χλόασμα)
 - ο επώδυνοι κοκκινωποί όζοι δέρματος (οζώδες ερύθημα)
 - ο εξάνθημα με ερυθρές κηλίδες ή έλκη με τη μορφή στόχου (πολύμορφο ερύθημα)

Συχνές

Κατάθλιψη, τριχόπτωση, αρθραλγία, κράμπες στα κάτω άκρα, μη φυσιολογική αιμορραγία της μήτρας, μαστοδυνία, ευαισθησία μαστού, διόγκωση του μαστού, έκκριση μαστού, αύξηση ή απώλεια βάρους, αυξημένα επίπεδα λιπιδίων στο αίμα (τριγλυκερίδια)

Όχι Συχνές

Κολπίτιδα, περιλαμβανομένης της λοίμωξης των γεννητικών οργάνων που προκαλείται από μύκητες, αλλαγές στη σεξουαλική επιθυμία, διαταραχές της διάθεσης, ζάλη, κεφαλαλγία, ημικρανία, ανησυχία, δυσανεξία σε φακούς επαφής, θρόμβοι αίματος σε φλέβα (θρόμβωση), ναυτία, τυμπανισμός, κοιλιακό άλγος, υπερτρίχωση, κνησμός, εξάνθημα, οίδημα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν συσχετισθεί με τη χορήγηση πόσιμης και/ή διαδερμικής θεραπείας με οιστρογόνα:

- καρκίνος του μαστού
- υπερπλασία και καρκίνωμα του ενδομητρίου
- καρκίνος των ωοθηκών
- θρόμβοι αίματος στις φλέβες των κάτω άκρων ή των πνευμόνων (φλεβική θρομβοεμβολή)
- καρδιακή νόσος
- εγκεφαλικό επεισόδιο
- πιθανή απώλεια μνήμης σε περίπτωση έναρξης της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης μετά την ηλικία των 65 ετών

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τις εν λόγω ανεπιθύμητες ενέργειες διαβάστε την παράγραφο 2

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον <γιατρό> <ή> <, > <τον> <φαρμακοποιό> <ή τον/την νοσοκόμο> σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του [εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V*](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

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

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Μέρος Β. - φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν 0,005% βάρος κατά βάρος (w/w) οιστραδιόλη / 0,4 % βάρος κατά βάρος (w/w) πρεδνιζολόνη

[Οι υφιστάμενες πληροφορίες του προϊόντος πρέπει να τροποποιηθούν (με προσθήκη, αντικατάσταση ή διαγραφή κειμένου, κατά περίπτωση) για να αντανakλούν τη συμφωνηθείσα διατύπωση που αναφέρεται ακολούθως]

I. Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

Παράγραφος 4.1 - Θεραπευτικές ενδείξεις

[Η διατύπωση της ένδειξης πρέπει να διαγραφεί και στη θέση της να εισαχθεί το ακόλουθο κείμενο]

Για την αρχική βραχυχρόνια εξωτερική θεραπεία δερματικών παθήσεων που χαρακτηρίζονται από οξεία, ήπια, φλεγμαίνουσα βλάβη, με αίσθημα καύσου και κνησμού των εξωτερικών γυναικείων γεννητικών οργάνων για τις οποίες ενδείκνυνται ασθενή κορτικοστεροειδή και οιστραδιόλη, σε μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς.

Παράγραφος 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

[Το κείμενο παρακάτω πρέπει να αντικαταστήσει το υφιστάμενο κείμενο της αντίστοιχης παραγράφου]

Το [επινοηθείσα ονομασία] (περίπου 1 cm κρέμας) εφαρμόζεται στην προσβεβλημένη περιοχή των εξωτερικών γυναικείων γεννητικών οργάνων μία φορά την ημέρα, απλώνοντας με απαλές κινήσεις με τα δάχτυλα ένα λεπτό στρώμα κρέμας έως ότου απορροφηθεί.

Η μέγιστη δόση είναι μία φορά την ημέρα.

Το [επινοηθείσα ονομασία] δεν πρέπει να εφαρμόζεται ενδοκοιλιακά ή στο εσωτερικό των γεννητικών οργάνων.

Στις περισσότερες περιπτώσεις, το [επινοηθείσα ονομασία] χρησιμοποιείται για 2-3 εβδομάδες. Δεν συνιστάται η εφαρμογή του για χρονικό διάστημα πέραν των 4 εβδομάδων, λόγω της δυνητικής συστημικής έκθεσης στην οιστραδιόλη κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Επιπλέον, λόγω της περιεκτικότητας του [επινοηθείσα ονομασία] στο κορτικοστεροειδές πρεδνιζολόνη, με την παρατεταμένη χρήση ενδέχεται να προκύψει ατροφία του δέρματος, αυξάνοντας περαιτέρω τη συστημική έκθεση στην οιστραδιόλη.

[Το κείμενο παρακάτω πρέπει να διαγραφεί από τη συγκεκριμένη παράγραφο]

Ο γιατρός θα αποφασίσει τη διάρκεια της θεραπείας, καθώς και εάν απαιτείται περαιτέρω θεραπεία με κρέμα χωρίς κορτικοστεροειδή, με κρέμα υψηλής δόσης οιστραδιόλης ή με κρέμα χωρίς δραστικές ουσίες.

[Το κείμενο παρακάτω πρέπει να προστεθεί στη συγκεκριμένη παράγραφο]

Το [επινοηθείσα ονομασία] δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ή εφήβους.

Παράγραφος 4.3 Αντενδείξεις

[Η παράγραφος αυτή πρέπει να περιέχει όλο το ακόλουθο κείμενο]

Το [επινοηθείσα ονομασία] δεν πρέπει να χορηγείται στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- γνωστή υπερευαισθησία στην οιστραδιόλη, στην προδινιζολόνη, στην κετυλοστεαρυλική αλκοόλη ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα του [επινοηθείσα ονομασία].
- γνωστοί ή πιθανολογούμενοι καλοήθεις ή κακοήθεις οιστρογονοεξαρτώμενοι όγκοι (π.χ. λειομύωμα της μήτρας, καρκίνος του ενδομητρίου)
- ιστορικό κακοήθους οιστρογονοεξαρτώμενου όγκου
- μη προσδιορισθείσα αιμορραγία των γεννητικών οργάνων
- υπερπλασία του ενδομητρίου που δεν έχει αντιμετωπισθεί θεραπευτικά
- δερματικές νόσοι των εξωτερικών γεννητικών οργάνων που προκαλούνται από βακτηριακές, μυκητιασικές ή ιογενείς λοιμώξεις

Παράγραφος 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

[Το κείμενο παρακάτω πρέπει να προστεθεί στη συγκεκριμένη παράγραφο. Το υφιστάμενο σχετικό κείμενο πρέπει να τροποποιηθεί ανάλογα]

Η θεραπεία με [επινοηθείσα ονομασία] πρέπει να χορηγείται αποκλειστικά σε συνδυασμό με κλινική παρακολούθηση. Σε περίπτωση μη αναμενόμενης αιμορραγίας των γεννητικών οργάνων, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται, να διερευνάται ο λόγος, εάν χρειαστεί και με κολπικό υπέρηχο ή βιοψία του ενδομητρίου, ώστε να αποκλειστεί το ενδεχόμενο υπερπλασίας ή κακοήθειας του ενδομητρίου.

Η διέγερση που προκαλείται από τη θεραπεία με μεμονωμένα οιστρογόνα ενδέχεται να οδηγήσει σε προκακοήθεις ή κακοήθεις εξαλλαγές στην υπολειπόμενη εστία της ενδομητρίωσης. Συνεπώς, ιδιαίτερη προσοχή συνιστάται κατά τη χρήση του συγκεκριμένου προϊόντος σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε υστερεκτομή λόγω ενδομητρίωσης, ιδίως εάν είναι γνωστό ότι πάσχουν από υπολειπόμενη ενδομητρίωση.

[Το κείμενο παρακάτω πρέπει να διαγραφεί από τη συγκεκριμένη παράγραφο]

Το [επινοηθείσα ονομασία] μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ιδιαίτερη προσοχή μόνο μετά από λεπτομερή κλινική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου, στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- ιστορικό κακοήθους οιστρογονοεξαρτώμενου όγκου
- όγκοι στη μήτρα (λειομύωμα, ινομύωμα της μήτρας).

Η παρατεταμένη χρήση του [επινοηθείσα ονομασία] σε ευρύτερη περιοχή μπορεί να πραγματοποιείται μόνο με ιδιαίτερη προσοχή, μετά από λεπτομερή κλινική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου, σε περίπτωση:

- ενδομητρίωσης.

[Το κείμενο παρακάτω πρέπει να προστεθεί στη συγκεκριμένη παράγραφο. Το υφιστάμενο σχετικό κείμενο πρέπει να τροποποιηθεί ανάλογα]

Το [επινοηθείσα ονομασία] δεν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως πριν τη σεξουαλική επαφή ή ως λιπαντικό.

[Το ακόλουθο κείμενο πρέπει να διαγραφεί από τη συγκεκριμένη παράγραφο]

Κατά τη διάρκεια παρατεταμένης χρήσης απαιτείται επαγρύπνηση για πιθανές συστημικές επιδράσεις. Το [επινοηθείσα ονομασία] δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ή εφήβους.

Παράγραφος 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

[Το κείμενο παρακάτω πρέπει να προστεθεί στη συγκεκριμένη παράγραφο]

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

[Το κείμενο παρακάτω πρέπει να διαγραφεί από τη συγκεκριμένη παράγραφο]

Καμία γνωστή.

Παράγραφος 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

[Το κείμενο παρακάτω πρέπει να προστεθεί στη συγκεκριμένη παράγραφο. Το υφιστάμενο σχετικό κείμενο πρέπει να τροποποιηθεί ανάλογα]

Απαιτείται επαγρύπνηση για πιθανές συστημικές ανεπιθύμητες ενέργειες και ατροφία του δέρματος. Συνεπώς, ειδικά η παρατεταμένη χρήση (>4 εβδομάδες) δεν συνιστάται.

Κατηγορία οργανικού συστήματος (MedDRA)	Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)	Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Παροδικός, ήπιος ερεθισμός του δέρματος (π.χ. αίσθημα καύσου, ερύθημα).	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας στο δέρμα (αλλεργικό έκζεμα εξ επαφής)
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Κηλίδες αίματος	

[...]

[Το κείμενο παρακάτω πρέπει να προστεθεί στη συγκεκριμένη παράγραφο.]

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή

παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V*](#).

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

Παράγραφος 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

[...]

Οιστραδιόλη

[Το κείμενο παρακάτω πρέπει να προστεθεί στη συγκεκριμένη παράγραφο. Το υφιστάμενο σχετικό κείμενο πρέπει να τροποποιηθεί ανάλογα]

Η δραστική ουσία που περιέχει το [επινοηθείσα ονομασία] είναι η 17β-οιστραδιόλη (0,005%). Η οιστραδιόλη είναι το πλέον δραστικό φυσικό οιστρογόνο που δρα ενδοκυτταρικά.

[Το κείμενο παρακάτω πρέπει να διαγραφεί από τη συγκεκριμένη παράγραφο]

Παράλληλα με τις τυπικές ορμονικές επιδράσεις της κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής περιόδου, οι υψηλές συγκεντρώσεις οιστραδιόλης έχουν επίσης χαρακτηριστικές επιδράσεις στο δέρμα. Σε συγκέντρωση $\geq 0,01\%$ περίπου, τοπικά ή συστηματικά, η οιστραδιόλη διαστέλλει τα τριχοειδή αγγεία και ενισχύει γενικά την αιμάτωση. Τα οιστρογόνα διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων στην περιοχή των γεννητικών οργάνων και του ουροποιητικού συστήματος, καθώς επίσης αυξάνουν και τη σύνθεση κολλαγόνου στο δέρμα.

Όπως συμβαίνει και με άλλες στεροειδείς ορμόνες, μετά από συστηματική χορήγηση η οιστραδιόλη δρα απευθείας στο γενετικό υλικό (DNA) μέσω συγκεκριμένων υποδοχέων. Συνεπώς, η οιστραδιόλη επηρεάζει τη μεταγραφή (σύνθεση RNA) και, ως εκ τούτου, διεγείρει τη σύνθεση συγκεκριμένων πρωτεϊνών. Επιπλέον, η οιστραδιόλη έχει ταχεία μη γονιδιωματική δράση (μεταγωγή σήματος).

[...]

Πρεδνιζολόνη

[Το κείμενο παρακάτω πρέπει να προστεθεί στη συγκεκριμένη παράγραφο. Το υφιστάμενο σχετικό κείμενο πρέπει να τροποποιηθεί ανάλογα]

Σύμφωνα με το ισχύον, τυποποιημένο σύστημα ταξινόμησης των τοπικών στεροειδών, ήτοι ασθενή (I), μετρίως ισχυρά (II), ισχυρά (III) και πολύ ισχυρά (IV), η πρεδνιζολόνη, η οποία συνδέεται στενά με τη φυσική υδροκορτιζόνη (= κορτιζόλη), ανήκει στην πρώτη κατηγορία. Συνεπώς, η πρεδνιζολόνη είναι ιδιαιτέρως κατάλληλη για τη θεραπεία φλεγμονώδους δερματοπάθειας σε προβληματικές περιοχές, καθώς έχει ήπιες αντιφλεγμονώδεις, αντιαλλεργικές και αντικνησμώδεις δράσεις.

Παράγραφος 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οιστραδιόλη

[Το κείμενο παρακάτω πρέπει να εισαχθεί στη συγκεκριμένη παράγραφο. Το υφιστάμενο σχετικό κείμενο πρέπει να τροποποιηθεί ανάλογα]

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες σχετικά με τη δερματική απορρόφηση της οιστραδιόλης του [επινοηθείσα ονομασία] από τα εξωτερικά γυναικεία γεννητικά όργανα.

[...]

II. Φύλλο οδηγιών χρήσης

[Οι υφιστάμενες πληροφορίες του προϊόντος πρέπει να τροποποιηθούν (με προσθήκη, αντικατάσταση ή διαγραφή κειμένου, κατά περίπτωση) για να αντανakλούν τη συμφωνηθείσα διατύπωση που αναφέρεται ακολούθως]

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ [επινοηθείσα ονομασία] ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το [επινοηθείσα ονομασία] είναι φάρμακο που περιέχει οιστραδιόλη και πρεδνιζολόνη.

Θεραπευτικές ενδείξεις (τομείς χρήσης):

[Η διατύπωση της ένδειξης πρέπει να διαγραφεί και στη θέση της να προστεθεί το ακόλουθο κείμενο]

Για την αρχική βραχυχρόνια εξωτερική θεραπεία δερματικών παθήσεων που χαρακτηρίζονται από οξεία, ήπια, φλεγμαίνουσα βλάβη, με αίσθημα καύσου και κνησμού των εξωτερικών γυναικείων γεννητικών οργάνων για τις οποίες ενδείκνυνται ασθενή κορτικοστεροειδή και οιστραδιόλη, σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση.

[Το κείμενο παρακάτω πρέπει να διαγραφεί]

Η κρέμα [επινοηθείσα ονομασία] χρησιμοποιείται σε γυναίκες για τη θεραπεία των διαταραχών ατροφίας του αιδοίου που οφείλονται σε ανεπάρκεια οιστρογόνων, καθώς και για τη σκλήρυνση Lichen (μακροχρόνια δερματικά σημάδια που προκαλούν κνησμό) στα εξωτερικά γεννητικά όργανα.

2. ΠΡΙΝ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ [επινοηθείσα ονομασία]

Μην χρησιμοποιείτε το [επινοηθείσα ονομασία]

[Στην παράγραφο αυτή πρέπει να περιλαμβάνεται όλο το ακόλουθο κείμενο]

- εάν είναι γνωστό ότι έχετε αλλεργία (υπερευαισθησία) στην οιστραδιόλη, στην πρεδνιζολόνη, στην κετυλοστεαρυλική αλκοόλη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του [επινοηθείσα ονομασία]
- εάν έχετε καλοήγη ή κακοήγη όγκο, ευαίσθητο σε οιστρογόνα, όπως ινώματα της μήτρας ή καρκίνο στη μήτρα ή στο εσωτερικό της μήτρας, ή εάν υπάρχει υποψία καρκίνου
- εάν εμφανίσατε κακοήγεις όγκους ευαίσθητους σε οιστρογόνα
- εάν εμφανίζετε ανεξήγητες κολπικές αιμορραγίες
- εάν πάσχετε από υπερπλασία του ενδομητρίου (πάχυνση του εσωτερικού της μήτρας) που δεν έχει αντιμετωπιστεί θεραπευτικά
- εάν πάσχετε από δερματικές νόσους στην περιοχή των εξωτερικών γεννητικών οργάνων που προκαλούνται από βακτηριακές, μυκητιασικές ή ιογενείς λοιμώξεις

Προσέχετε ιδιαίτερα με το [επινοηθείσα ονομασία]

[Το κείμενο παρακάτω πρέπει να εισαχθεί στη συγκεκριμένη παράγραφο. Το υφιστάμενο σχετικό κείμενο πρέπει να τροποποιηθεί ανάλογα]

- Η χρήση του [επινοηθείσα ονομασία] πρέπει να γίνεται υπό ιατρική επίβλεψη. Ειδικότερα, εάν παρατηρήσετε μη αναμενόμενη αιμορραγία των γεννητικών οργάνων, πρέπει να διακόψετε τη θεραπεία με το [επινοηθείσα ονομασία] και να απευθυνθείτε σε γιατρό
- Εάν πάσχετε τώρα ή πάσχατε στο παρελθόν από ενδομητρίωση και έχετε υποβληθεί σε υστερεκτομή (αφαίρεση της μήτρας)
- Όταν χρησιμοποιείτε το [επινοηθείσα ονομασία] ταυτόχρονα με προϊόντα από λάτεξ (π.χ. προφυλακτικά, διαφράγματα). Το φάρμακο αυτό περιέχει μη δραστικά συστατικά (κυρίως στεατικά) τα οποία ενδέχεται να μειώσουν τη λειτουργικότητα των συγκεκριμένων προϊόντων, καθιστώντας τα λιγότερο αξιόπιστα.
- Δεν πρέπει να χρησιμοποιείτε το [επινοηθείσα ονομασία] αμέσως πριν από τη σεξουαλική επαφή ή ως λιπαντικό.

[Το κείμενο παρακάτω πρέπει να διαγραφεί]

Κατά τη διάρκεια παρατεταμένης χρήσης, ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται σε πιθανές συστηματικές επιδράσεις (που επηρεάζουν ολόκληρο το σώμα).

Το [επινοηθείσα ονομασία] δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ή εφήβους.

[...]

3. ΠΩΣ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ [επινοηθείσα ονομασία]

[...]

[Το κείμενο παρακάτω πρέπει να προστεθεί στη συγκεκριμένη παράγραφο. Το υφιστάμενο σχετικό κείμενο πρέπει να τροποποιηθεί ανάλογα]

Το [επινοηθείσα ονομασία] (περίπου 1 cm κρέμας) εφαρμόζεται στην προσβεβλημένη περιοχή των εξωτερικών γυναικείων γεννητικών οργάνων μία φορά την ημέρα, απλώνοντας με απαλές κινήσεις με τα δάχτυλα ένα λεπτό στρώμα κρέμας έως ότου απορροφηθεί. Το [επινοηθείσα ονομασία] δεν πρέπει να εφαρμόζεται ενδοκολπικά ή σε άλλα σημεία στο εσωτερικό των γεννητικών οργάνων.

Η μέγιστη δόση είναι μία φορά την ημέρα.

Στις περισσότερες περιπτώσεις, το [επινοηθείσα ονομασία] χρησιμοποιείται για 2-3 εβδομάδες. Η χρήση του πέραν των 4 εβδομάδων δεν συνιστάται.

[Το κείμενο παρακάτω πρέπει να διαγραφεί]

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για πόσο χρονικό διάστημα θα χρησιμοποιείτε την κρέμα, καθώς και εάν απαιτείται περαιτέρω θεραπεία με κρέμα χωρίς κορτικοστεροειδή αλλά με υψηλή δόση οιστραδιόλης ή με κρέμα χωρίς δραστικές ουσίες.

[Το κείμενο παρακάτω πρέπει να προστεθεί]

Το [επινοηθείσα ονομασία] δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ή εφήβους.

[...]

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

[...]

[Το κείμενο παρακάτω πρέπει να διαγραφεί]

Σε περίπτωση παρατεταμένης χρήσης (πέραν των 4 εβδομάδων) ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται για πιθανές συστημικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. πόνος στον θώρακα) και ατροφία του δέρματος.

[...]

[Το κείμενο παρακάτω πρέπει να προστεθεί]

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον <γιατρό> <ή> <, > <τον> <φαρμακοποιό> <ή τον/την νοσοκόμο> σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V*](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

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