

Приложение III

Изменения към съответните точки от продуктова информация

Бележка:

Тези изменения към съответните точки от кратката характеристика на продукта и листовката са резултат от арбитражната процедура.

Продуктовата информацията може в последствие да бъде актуализирана от компетентните органи на държавата членка, в сътрудничество с референтната държава членка, както е подходящо, в съответствие с процедурите, установени в глава 4 от раздел III на Директива 2001/83/ЕО.

A. Кратка характеристика на продукта

- **Точка 1 Име на лекарствения продукт**

[В тази точка количеството на активното вещество в дозова единица трябва да се изрази в микрограми/г]

{(Свободно избрано) име количество на активното вещество в дозова единица (в микрограми/г)¹ лекарствена форма}

[...]

- **Точка 4.1 Терапевтични показания**

[Всички изречения трябва да се премахнат от тази точка и да се добави следното]

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

Опитът при лечението на жени над 65-годишна възраст е ограничен.

- **Точка 4.2 Дозировка и начин на приложение**

[В тази точка трябва да се включи текстът по-долу, който да замести съществуващия текст]

При започване и при продължаване на лечението на симптомите на постменопауза трябва да се прилага най-ниската ефективна доза за най-краткия период от време (вж. също точка 4.4).

Път на въвеждане

крем за вагинална употреба

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

Апликаторът трябва да се измива с топла вода всеки път след употреба.

Лечението може да започне във всеки удобен за жената ден.

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

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

Начална доза: Една доза, която се съдържа в пълен апликатор (= 2 г крем), се въвежда преди лягане. Кремът трябва да се прилага през ден, т.е. на 48-часови интервали за една седмица.

Поддържаща доза за период до 2-4 седмици: Една доза, която се съдържа в пълен апликатор (= 2 г крем), се въвежда преди лягане два пъти седмично.

[Свободно избрано име] трябва да се използва само за един период на лечение с продължителност до 4 седмици.

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

Безопасността по отношение на ендометриума при продължително лечение и при многократни курсове на лечение не е известна. Като се има предвид, че по време на лечението с [свободно избрано име] настъпва системна експозиция, не се препоръчва продължително лечение над 4 седмици. Не е необходимо добавяне на прогестаген при използване на [свободно избрано име] за 4 седмици или по-кратко. Ако след 4 седмици симптомите на вагинална атрофия продължават, трябва да се обмислят алтернативни терапии.

Ако се появи неочаквано кървене, лечението с [свободно избрано име] трябва да бъде преустановено, докато причината за кървенето не бъде изяснена (вж. точка 4.4 относно безопасност по отношение на ендометриума).

Ако бъде пропусната доза, тя трябва да се приложи веднага щом пациентът си спомни. Прилагането на двойна доза трябва да се избягва.

Опитът при лечение на жени над 65-годишна възраст е ограничен.

Педиатрична популация

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

- **Точка 4.3. Противопоказания**

[В тази точка трябва да се включи текстът по-долу, който да замести съществуващия текст]

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

- установен, преживян в миналото или наличие на съмнения за рак на гърдата
- установени или подозирани естроген-зависими злокачествени тумори (напр. рак на ендометриума)
- недиагностицирано генитално кървене
- нелекувана ендометриална хиперплазия
- преживян в миналото или съществуващ в момента венозен тромбоемболизъм (тромбоза на дълбоките вени, белодробен емболизъм)
- установени тромбофилни нарушения (напр. дефицит на протеин С, дефицит на протеин S или антитромбинов дефицит, вж. точка 4.4)
- активна или преживяна наскоро артериална тромбоемболична болест (напр. стенокардия, инфаркт на миокарда)
- остро чернодробно заболяване или анамнеза за чернодробно заболяване, ако чернодробните функционални тестове не показват връщане към нормалните стойности
- свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- порфирия.

- **Точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

[В тази точка трябва да се включи текстът по-долу, който да замести съществуващия текст]

Хормонозаместителната терапия (ХЗТ) за лечение на симптомите на менопауза трябва да се започва само при симптоми, които влияят негативно върху качеството на живот. При всички

случаи, най-малко веднъж годишно трябва да се извършва внимателната оценка на рисковете и ползите, като ХЗТ трябва да продължава само тогава, когато ползите надвишават рисковете.

[Свободно избрано име] не трябва да се използва при пациенти, които са лекувани със системна ХЗТ.

По време на лечението с [свободно избрано име] се наблюдава повишение на плазмените нива на естрадиол над физиологичните граници за жени в постменопауза.

Поради това, от съображения за безопасност, максималната продължителност на лечението е 4 седмици. Необходимо е повишено внимание за поява на възможни системни ефекти.

Медицински преглед/проследяване

Преди започване или възобновяване на хормоналната терапия, трябва да бъде снета пълна лична и семейна медицинска анамнеза. Физикалният (включително на тазовите органи и гърдите) преглед трябва да се ръководи от това и от противопоказанията и предупрежденията при употреба. По време на лечението е препоръчително да се извършват периодични прегледи, като честотата и естеството им се определят индивидуално за всяка жена. Жените трябва да бъдат информирани за кои промени в гърдите е необходимо да съобщават на своя лекар или медицинска сестра. Трябва да се извършват изследвания, включително с апаратура за образна диагностика, например мамография, в съответствие с приетите към момента практики за скрининг, съобразени с клиничните нужди на отделния пациент.

Състояния, при които съществува необходимост от наблюдение

Ако някое от изброените по-долу състояния е съществуващо, настъпило е по-рано и/или е било обострено по време на бременност или предишна хормонална терапия, пациентката трябва да бъде внимателно наблюдавана. Трябва да се има предвид, че тези състояния могат да се възобновят или да се влошат по време на лечение с естрогени, а именно:

- лейомиома (фибромиоми на матката) или ендометриоза
- рискови фактори за тромбоемболични нарушения (вж. по-долу)
- рискови фактори за естроген-зависими тумори, напр. 1-ва степен наследственост за рак на гърдата
- хипертония
- чернодробни нарушения (напр. чернодробен аденом)
- захарен диабет със или без съдови усложнения
- холелитиаза
- мигрена или (тежки) главоболия
- системен лупус еритематодес
- анамнестични данни за хиперплазия на ендометриума (вж. по-долу)
- епилепсия
- астма
- отосклероза

Причини за незабавно преустановяване на терапията

Лечението трябва да бъде прекратено, в случай че е открито противопоказание и в следните ситуации:

- жълтеница или влошаване на чернодробната функция
- значително повишаване на кръвното налягане
- нова поява на мигреноподобно главоболие
- бременност

Хиперплазия и рак на ендометриума

При жени с интактна матка самостоятелният прием на естрогени за продължителни периоди увеличава риска от ендометриална хиперплазия и поява на карцином. Съобщеното увеличаване на риска от рак на ендометриума сред тези, които са на системна монотерапия с естрогени, варира от 2- до 12-кратно в сравнение с тези, които не са на такава терапия, в зависимост от продължителността на лечението и от дозата естрогени. След спиране на лечението рискът остава повишен за най-малко 10 години.

Оценките на риска са изготвени въз основа на системната експозиция (ХЗТ). Безопасността по отношение на ендометриума при продължително лечение и при многократни курсове на лечение с [свободно избрано име] не е изследвана в клинични проучвания и поради това не е известна. Като се има предвид, че по време на лечението с [свободно избрано име] настъпва системна експозиция, не се препоръчва продължително лечение, което да е по-дълго от еднократното лечение с продължителност 4 седмици на (вж. точка 4.2).

Ако по което и да е време на лечението се появят кървене или зацапване или те продължат след лечението, причините трябва да се проучат, като това може да включва ендометриална биопсия, за да се изключат злокачествени образувания на ендометриума.

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

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

Рак на гърдата

Като цяло данните показват повишен риск от рак на гърдата при жени, които са на комбинирана ХЗТ с естроген-прогестаген, а вероятно също така и при тези които са само на ХЗТ с естрогени, като рискът зависи от продължителността на ХЗТ.

Клиничното изпитване Инициатива за женско здраве (Women's Health Initiative, WHI) не установява увеличаване на риска от рак на гърдата при жени с хистеректомия, които използват само ХЗТ с естрогени. В обсервационни проучвания се съобщава най-вече за леко повишение на риска от диагностициране на рак на гърдата, който е значително по-нисък, отколкото при жени, които са на комбинирана терапия с естроген-прогестаген.

Прекомерният риск се забелязва в рамките на няколко години на употреба, но се връща до изходното ниво в рамките на няколко (най-много пет) години след спиране на лечението.

ХЗТ, особено комбинираната с естроген-прогестаген, повишава плътността на мамографските изображения, което може да повлияе неблагоприятно върху рентгенографското установяване на рак на гърдата.

Рак на яйчниците

Случаите на рак на яйчника са много по-редки от тези на рак на гърдата.

Епидемиологични данни от обширен мета-анализ показват леко повишен риск при жени, приемащи монотерапия с естрогени или комбинираната ХЗТ с естроген-прогестаген, който става видим в рамките на 5 години употреба и отминава с времето след спирането ѝ.

Някои проучвания, включително изпитването WHI, показват, че употребата на комбинирана ХЗТ може да е свързана с подобен или малко по-нисък риск (вж. точка 4.8).

Венозен тромбоемболизъм

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

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

Общопризнатите рискови фактори за ВТЕ включват: употреба на естрогени, напреднала възраст, големи хирургични операции, продължително обездвижване, затлъстяване (ИТМ > 30 kg/m²), бременност/следродов период, системен лупус еритематодес (СЛЕ) и рак. Няма консенсус относно възможната роля на варикозните вени при ВТЕ.

При всички пациенти през постоперативния период трябва да се обмислят мерки за профилактика на ВТЕ след хирургичната намеса. В случай на планова операция, която трябва да бъде последвана от продължителна имобилизация, се препоръчва временно спиране на [свободно избрано име]. При жени без лична анамнеза за ВТЕ, но имащи роднина по първа линия с анамнеза за тромбоза в млада възраст, може да бъде предложен скрининг след внимателно консултиране по отношение на ограниченията му (само част от тромбофилните дефекти се установяват при скрининг).

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

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

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

Ишемична болест на сърцето (ИБС)

Липсват данни от рандомизирани контролирани изпитвания относно наличие на защита срещу развитие на инфаркт на миокарда при жени със или без съществуваща ИБС, на комбинирана терапия с естроген-прогестаген или само на ХЗТ с естрогени.

Данните от рандомизирани контролирани изпитвания не са показали повишен риск за развитие на КАБ при жени с хистеректомия, провеждащи монотерапия с естрогени.

Исхемичен инсулт

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

Други състояния

Естрогените могат да доведат до задържане на течности и поради това пациентите със сърдечна или бъбречна дисфункция трябва да бъдат наблюдавани внимателно.

Жените с предварително съществуваща хипертриглицеридемия трябва да се проследяват внимателно по време на заместителна терапия с естрогени или хормонозаместителна терапия, тъй като при лечение с естрогени при хипертриглицеридемия са съобщавани редки случаи на значително повишение на плазмените триглицериди, водещо до панкреатит.

Естрогените увеличават тироид-свързващия глобулин (thyroid binding globulin, TBG), което води до повишаване на циркулиращия общ тиреоиден хормон (измерен чрез протеин-свързан йод [protein-bound iodine, PBI]), нивата на Т4 (измерени чрез колонен или радиоимунологичен анализ) или нивата на Т3 (измерени чрез радиоимунологичен анализ). Поглъщането на Т3 от смолата е намалено, което отразява увеличението на TBG. Нивата на свободните Т4 и Т3 не се променят. В серума могат да се повишат и нивата на други свързващи протеини, например кортикоид-свързващия глобулин (corticoid binding globulin, CBG) и глобулина, свързващ половите хормони (sex-hormone-binding globulin, SHBG), което води до съответно увеличение на циркулиращите кортикостероиди и полови стероиди. Концентрациите на свободните или биологично активни хормони са непроменени. Могат да бъдат повишени други плазмени протеини (субстрат на ангиотензиноген/ренин, алфа-I-антитрипсин и церулоплазмин).

ХЗТ не подобрява когнитивната функция. От изпитването WHI има някои данни за повишен риск от възможна деменция при жени, които след 65-годишна възраст са започнали да приемат комбинирана ХЗТ или ХЗТ като монотерапия с естрогени.

Локални нежелани реакции

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

Помощни вещества - бензилов алкохол и цетостеарилов алкохол

[За продуктите на Монтавит, вместо горното изречение трябва да се използва само следното изречение]

Помощни вещества - бензилов алкохол, цетостеарилов алкохол и пропиленгликол

Това лекарство съдържа [количество в mg] бензилов алкохол на доза за приложение.

Бензиловият алкохол може да предизвика леко локално дразнене.

Това лекарство съдържа цетостеарилов алкохол, който може да предизвика локално дразнене на кожата (напр. контактен дерматит).

[За продуктите на Монтавит е необходимо тук да се посочи допълнително]

Това лекарство съдържа [количество в mg] пропиленгликол на доза за приложение.

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

[В тази точка трябва да се включи текстът по-долу, който да замести съществуващия текст]

Не са провеждани проучвания за взаимодействията на [свободно избрано име] с други лекарствени продукти.

Метаболизмът на естрогените обаче може да се ускори при съпътстващо приложение с вещества, за които е известно, че индуцират лекарство-метаболизиращите ензими, особено цитохром P450, каквито са антиконвулсантите (напр. фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин) и антиинфекциозните средства (напр. рифампицин, рифабутин, невирапин, ефавиренц).

За разлика от тях, ритонавир и нелфинавир, макар и да са известни като силни инхибитори, се проявяват като индуктори, когато се прилагат съпътстващо със стероидни хормони. Билкови препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), могат да индуцират метаболизма на естрогените.

В клиничен аспект, ускореният метаболизъм на естрогените може да доведе до ефект на намаляване и промени в профила на маточното кървене.

При вагинално приложение се избягва ефектът на първо преминаване през черния дроб, поради което естрогените, прилагани вагинално, могат да са по-слабо засегнати от ензимни индуктори в сравнение с пероралните хормони.

- **Точка 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

[В тази точка трябва да се включи текстът по-долу, който да замести съществуващия текст]

Бременност

[Свободно избрано име] не е показан по време на бременност. Ако настъпи бременност по време на терапия с [свободно избрано име], лечението трябва незабавно да бъде прекратено. Към момента резултатите от повечето епидемиологични проучвания, свързани с непреднамерена експозиция на плода на естрогени, не показват тератогенен или фетотоксичен ефект.

Кърмене

[свободно избрано име] не трябва да се използва по време на кърмене.

- **Точка 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

[В тази точка трябва да се включи текстът по-долу, който да замести съществуващия текст]

Малко вероятно е [свободно избрано име] да има ефект върху вниманието и координацията.

- **Точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции**

[Текстът по-долу трябва да се вмъкне в тази точка, като замести съществуващия текст]

Постмаркетингов опит

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

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

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

Системо-органен клас	Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$ ($\geq 1\%$ и $< 10\%$)	Нечести $> 1/1000$ до $< 1/100$ ($> 0,1\%$ и $< 1\%$)
Инфекции и инфестации		Вагинит, включително вагинална кандидоза
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност
Психични нарушения	Депресия	Промени в либидото, промени в настроението
Нарушения на нервната система		Замаяност, главоболие, мигрена, безпокойство
Нарушения на очите		Непоносимост към контактни лещи
Съдови нарушения		Венозна тромбоза, белодробна емболия
Стомашно-чревни нарушения		Гадене, подуване на корема, коремна болка
Хепатобилиарни нарушения		Заболяване на жлъчния мехур
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция	Хлоазма/мелазма, прекомерно окосмяване, сърбеж, обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите	Артралгия, крампи на краката	

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Необичайно маточно кървене (кръвоизлив/зацапване), болка в гърдите, чувствителност на гърдите, уголемяване на гърдите, секреция от гърдите, бяло течение	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Оток
Изследвания	Промени в теглото (увеличение или намаление), повишени триглицериди	

Други рискове

Съобщава се за други нежелани реакции във връзка с терапията с естроген/прогестаген.

- Нарушения на кожата и подкожната тъкан: мултиформна еритема, еритема нодозум, съдова пурпура
- Вероятна деменция на възраст над 65 години (вж. точка 4.4)
- Заболяване на жлъчния мехур

Риск от рак на гърдата

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

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

Възрастова група (години)	Допълнителни случаи на всеки 1 000 жени, използвали ХЗТ, след 5-годишна употреба*	Относителен риск [#]	Допълнителни случаи на всеки 1 000 жени, използвали ХЗТ, за 5 години (95% ДИ)
ХЗТ като монотерапия с естроген			
50 – 65	9 – 12	1,2	1 – 2 (0 – 3)
Комбинирана терапия с естроген-прогестаген			

Възрастова група (години)	Допълнителни случаи на всеки 1 000 жени, използвали ХЗТ, след 5-годишна употреба*	Относителен риск [#]	Допълнителни случаи на всеки 1 000 жени, използвали ХЗТ, за 5 години (95% ДИ)
50 – 65	9 – 12	1,7	6 (5 – 7)
<p>* Взети от честотата на поява на изходното ниво в развитите страни. [#] Общ относителен риск. Относителният риск не е константа величина, а нараства с увеличаване на продължителността на употреба. Забележка: Тъй като основното разпространение на рак на гърдата се различава в отделните страни на ЕС, броят на допълнителните случаи на рак на гърдата също ще се промени пропорционално.</p>			

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

Възрастова група (години)	Честотата на случаите на всеки 1 000 жени в групата на плацебо след 5 години	Относителен риск и 95%ДИ	Допълнителни случаи на всеки 1 000 жени, използвали ХЗТ, за 5 години (95% ДИ)
		Конюгиран конски естроген (conjugated equine estrogens, CEE) – монотерапия с естрогени	
50 – 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
		CEE + медроксипрогестерон ацетат (medroxyprogesterone acetate, MPA) - естроген и прогестаген[#]	
50 – 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)
<p>* Проучване WHI при жени с отстранена матка, при което не е установено увеличение на риска от рак на гърдата. [#] Когато анализът е ограничен до жени, които не са използвали ХЗТ преди проучването, няма повишен риск, очевиден през първите 5 години от лечението; след 5 години рискът е по-висок в сравнение с жени, които не са използвали ХЗТ.</p>			

Хиперплазия и рак на ендометриума

Жени в постменопауза със запазена матка

Рискът от развитие на рак на матката е приблизително 5 на всеки 1000 жени със запазена матка, които не използват ХЗТ. В зависимост от продължителността на прилаганата монотерапия с естрогени и дозата им, повишеният риск от рак на матката в епидемиологични проучвания варира между 5 и 55 допълнителни диагностицирани случаи на всеки 1000 жени на възраст между 50 и 65 години.

Рак на яйчниците

Използването на ХЗТ като монотерапия с естрогени или на комбинирана ХЗТ с естроген-прогестаген се свързва с леко повишен риск от диагностициране на рак на яйчника (вж. точка 4.4).

От мета-анализа на 52 епидемиологични проучвания се съобщава за повишен риск от рак на яйчниците при жени, които в момента използват ХЗТ, в сравнение с жените, които никога не са използвали ХЗТ (ОР 1,43, 95% ДИ 1,31-1,56). При жените на възраст между 50 и 54 години, които приемат ХЗТ за 5 години, този резултат е около 1 допълнителен случай на 2000 жени. При жените на възраст от 50 до 54 години, които не приемат ХЗТ, около 2 на 2000 жени ще бъдат диагностицирани с рак на яйчника в продължение на 5-годишен период.

Риск от венозен тромбоемболизъм

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

Проучвания WHI - допълнителен риск от ВТЕ след 5-годишна употреба

Възрастова група (години)	Честотата на случаите при всеки 1000 жени плацебо група след 5 години	Относителен риск и 95%ДИ	Допълнителни случаи на всеки 1000 жени
Монотерапия с перорален естроген*			
50 – 79	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Перорална комбинация с естроген-прогестаген			
50 – 79	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)
<i>*Проучване при жени с отстранена матка</i>			

Риск от исхемична болест на сърцето

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

Риск от исхемичен инсулт

Използването на монотерапия с естрогени и на комбинирана терапия с естроген-прогестаген е свързано с до 1,5 пъти по-висок относителен риск от исхемичен инсулт. Рискът от хеморагичен инсулт не се увеличава по време на употреба на ХЗТ.

Този относителен риск не зависи от възрастта или от продължителността на употреба, но тъй като рискът на изходното ниво силно зависи от възрастта, общият риск от инсулт при жени, които използват ХЗТ, ще се увеличи с възрастта, вижте точка 4.4.

Комбинирани проучвания WHI – допълнителен риск от исхемичен инсулт* след 5-годишна употреба

Възрастова група (години)	Честотата на случаите на всеки 1000 жени в групата на плацебо след 5 години	Относителен риск и 95%ДИ	Допълнителни случаи на всеки 1000 жени, използвали ХЗТ, след 5 години
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)
<i>*Не е правена разлика между исхемичен и хеморагичен инсулт</i>			

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

[*За печатните материали, моля, вижте указанията в анотирания QRD темплейт.]

- **Точка 4.9 Предозиране**

[В тази точка трябва да се включи текстът по-долу. Съществуващата точка се изтрива.]

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

- **Точка 5.1 Фармакодинамични свойства**

[...]

[В тази точка трябва да се включи текстът по-долу.]

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

Вагинално прилаганият естроген намалява симптомите на вагинална атрофия, дължаща се на естрогенния дефицит при жени в постменопауза.

Облекчение на симптомите на вагинална атрофия се постига през първите 4 седмици от лечението.

- **Точка 5.2 Фармакокинетични свойства**

[В тази точка трябва да се включи текстът по-долу. Съществуващата точка се изтрива.]

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

След прилагане на единична доза от 2g [свободно избрано име], което е еквивалентно на 200 μ cg E2, са определени следните стойности: $AUC_{0-36}=1285,2$ pg/ml*h и $C_{max}=103,5$ pg/ml. Средната геометрична стойност на полуживота на E2 е 5,05 часа, с голяма интериндивидуална вариабилност.

В четириседмично проучване с многократно прилагане, средната серумна концентрация на естрадиол на изходното ниво и най-ниската концентрация (очаквана около 36 часа след последното приложение на изпитваното лекарство) са съответно 6,4 pg/ml и 15,1pg/ml. В това проучване не са измервани нива на C_{max} .

Естрадиол се метаболизира бързо в черния дроб и червата до естрон и впоследствие до естриол. Превръщането на естрадиол в естриол е необратимо. Над 95% от естриола се отделя в урината, главно под формата на глюкурониди.

- **Точка 5.3 Предклинични данни за безопасност**

[В тази точка трябва да се включи текстът по-долу. Съществуващата точка се изтрива.]

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

В. Данни върху опаковката

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

{ВИД/ТИП}

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

{(Свободно избрано) име количество на активното вещество в дозова единица (в микрограми/г) лекарствена форма}

{Активно(и) вещество(а)}

[...]

Текст, който трябва да съдържа вторичната опаковка

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

[В тази точка текстът по-долу трябва да се включи в каре]

Да се използва най-много 4 седмици.

[...]

Текст, който трябва да съдържа първичната опаковка

5. ДРУГО

[В тази точка текстът по-долу трябва да се включи в каре]

Да се използва най-много 4 седмици.

Б. Листовка

- **Точка 1: Какво представлява [свободно избрано име] и за какво се използва**

[В тази точка трябва да се включи текстът по-долу.]

[Свободно избрано име] принадлежи към група лекарства, използвани вагинално за хормонозаместителна терапия (ХЗТ).

Използва се за облекчаване на симптомите на менопауза, които са свързани с влагалището, като сухота или дразнене. Медицинският термин за това е „вагинална атрофия“. Тя е предизвикана от спад в нивата на естрогените в организма Ви. Това се случва по естествен път след настъпване на менопауза.

[Свободно избрано име] действа чрез заместване на естрогена, който нормално се синтезира в яйчниците на жените. Той се поставя във влагалището Ви, така че хормонът се освобождава, където е необходимо. Това може да облекчи дискомфорта във влагалището.

- **Точка 2: Какво трябва да знаете, преди да използвате [свободно избрано име]**

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

По време на лечението с [свободно избрано име] е налице повишение на плазмените нива на естрадиол над физиологичните граници за жени в постменопауза. По тази причина, от съображения за безопасност, трябва да използвате [свободно избрано име] не повече от 4 седмици.

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

Наличие на определени заболявания при Вас или в семейството Ви и редовни прегледи

Използването на ХЗТ носи рискове, които трябва да бъдат обмислени при вземането на решение дали да започнете или продължите да приемате [свободно избрано име].

Преди да започнете ХЗТ, Вашият лекар ще Ви попита относно наличието при Вас или семейството Ви на определени заболявания. Вашият лекар може да прецени, че е необходимо да направи т.нар. „физикален преглед“. Това може да включва преглед на гърдите Ви и/или на вътрешните органи, ако е необходимо.

Редовно ходете на прегледи за наблюдение на състоянието на гърдите, така както препоръча лекарят Ви.

- **Не използвайте [свободно избрано име], ако**

за Вас важи някое от изброените по-долу. Ако не сте сигурна за някоя от точките по-долу, говорете с Вашия лекар преди употребата на [свободно избрано име].

Не използвайте [свободно избрано име], ако

- сте алергични (свръхчувствителни) към естрадиол или някоя от другите съставки на [свободно избрано име] (изброени в точка 6 „Допълнителна информация“)
- имате или някога сте имали, или при съмнения, че имате рак на гърдата

- имате или някога сте имали, или се подозира, че имате рак, който е чувствителен към естрогени, като например рак на лигавицата на матката (т.нар. ендометриум)
- имате необяснимо вагинално кървене
- имате прекомерно удебеляване на лигавицата на матката (ендометриална хиперплазия), което не се лекува в момента
- имате или сте имали кръвен съсирек във вена (тромбоза), например на крака (тромбоза на дълбоките вени) или в белите дробове (белодробен емболизъм)
- имате нарушение на кръвосъсирването (като например дефицит на протеин С, протеин S или антитромбин)
- имате или неотдавна сте имали заболяване, причинено от кръвни съсиреци в артериите, като сърдечен удар, инфаркт или стенокардия
- имате или някога сте имали чернодробно заболяване и тестовите Ви за чернодробна функция не показват връщане към нормалната стойност
- имате рядко срещано заболяване на кръвта, наречено „порфирия“, което се предава в семейството (наследствено).

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

- o **Кога трябва да сте особено внимателни по отношение на [свободно избрано име]**

Преди да започнете лечението, информирайте Вашия лекар, ако имате или сте имали някой от посочените по-долу проблеми, тъй като те могат да се възобновят или да се влошат по време на лечението с <свободно избрано име>. Ако това е така, трябва да посещавате Вашия лекар за преглед по-често:

- фиброидни образувания на матката;
- разрастване на маточната лигавица извън матката (ендометриоза) или прекомерно разрастване на лигавицата на матката (хиперплазия на ендометриума) в миналото;
- увеличен риск от образуване на кръвни съсиреци (вижте „Кръвни съсиреци във вена (тромбоза)“);
- повишен риск от развитие на рак, чувствителен към естрогени (ако например майка Ви, сестра Ви или баба Ви е имала рак на гърдата)
- високо кръвно налягане
- чернодробно нарушение, като например доброкачествен тумор на черния дроб;
- диабет;
- камъни в жлъчката;
- мигрена или тежки главоболия;
- заболяване на имунната система, което засяга много органи в тялото (системен лупус еритематодес, СЛЕ);

- епилепсия;
- астма;
- заболяване, засягащо тъпанчето и слуха (отосклероза);
- много високо ниво на масти в кръвта (триглицериди);
- задържане на течности поради сърдечни или бъбречни нарушения.
 - **Спрете да използвате [свободно избрано име] и незабавно посетете лекар**

Ако докато използвате ХЗТ забележите някое от следните:

- някое от заболяванията, упоменати в точка „НЕ използвайте [свободно избрано име]“
- пожълтяване на кожата или бялото на очите (жълтеница). Това може да са признаци на чернодробно заболяване;
- значително повишение на кръвното Ви налягане (симптомите могат да бъдат главоболие, умора, световъртеж);
- мигреноподобно главоболие, което се появява за първи път;
- ако забременеете;
- признаци на образуван кръвен съсирек, например:
 - болезнено подуване и зачервяване на краката;
 - внезапна болка в гърдите;
 - затруднено дишане;

За повече информация вижте „Образуване на кръвен съсирек във вена (тромбоза)“.

ХЗТ и рак

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

Приемането на ХЗТ само с естрогени ще повиши риска от развитие на прекомерно удебеляване на маточната лигавица (хиперплазия на ендометриума) и рак на лигавицата на матката (рак на ендометриума).

При използването на [свободно избрано име] за 4 седмици или по-кратко не е необходимо добавяне на прогестаген. Ако обаче използвате [свободно избрано име] за по-дълъг период от препоръчителния, рискът от прекомерно удебеляване на маточната лигавица е неизвестен.

Ако получите кръвене или прокапване (зацапване) или ако тези кръвотечения продължат, след като сте спрели да приемате [свободно избрано име], трябва да посетите Вашия лекар. Това може да е признак, че е налице прекомерно разрастване на маточната лигавица при Вас.

Рак на гърдата

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

При жени с отстранена матка, които приемат ХЗТ само с естрогени в продължение на 5 години, не се наблюдава увеличение на риска от поява на рак на гърдата или то е незначително.

За сравнение

При жените на възраст между 50 и 79 години, които не приемат ХЗТ, средно 9 до 17 на 1000 жени ще бъдат диагностицирани с рак на гърдата за период от 5 години. При жените на възраст между 50 и 79 години, които приемат ХЗТ с естроген-прогестаген в продължение на 5 години, ще има 13 до 23 случая на 1000 жени, използващи ХЗТ (т.е. допълнителни 4 до 6 случая).

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

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

Освен това, препоръчително е да се включвате в програмите за мамографски скрининг, когато Ви се предлага. При мамографския скрининг е важно да информирате медицинската сестра/медицинския специалист, който в момента провежда мамографията, че използвате ХЗТ, тъй като това лекарство може да увеличи плътността на гърдите Ви, което би могло да се отрази върху мамограмата. При повишена плътност на гърдата, чрез мамография може да не се открият всички бучки.

Рак на яйчниците

Ракът на яйчника се среща рядко - много по-рядко от рака на гърдата. Използването на ХЗТ само с естроген и на комбинирана ХЗТ с естроген-прогестаген е свързано с леко повишен риск от развитие на рак на яйчника.

Рискът от развитие на рак на яйчника варира според възрастта. Например при жени на възраст от 50 до 54 години, които не приемат ХЗТ, около 2 жени на всеки 2000 ще са диагностицирани с рак на яйчника в продължение на 5-годишен период. При жени, които са приемали ХЗТ в продължение на 5 години, ще има около 3 случая на 2000 жени, използващо ХЗТ (т.е. приблизително 1 допълнителен случай).

Ефект на ХЗТ върху сърцето и кръвообращението

Образуване на кръвен съсирек във вена (тромбоза)

Рискът от образуване на кръвен съсирек във вена е около 1,3 до 3 пъти по-висок при жените, използващи ХЗТ, отколкото при тези, които не са използвали такава, особено по време на първата година от приема.

Образуваните кръвни съсиреци може да имат сериозни последствия, и ако някой от тях стигне до белите дробове, той може да предизвика болка в гърдите, задух, припадък или дори смърт.

Вероятността от образуване на кръвен съсирек във вена е по-голяма с напредване на възрастта и когато някое от изброените по-долу се отнася за Вас. Информирайте Вашия лекар, ако някое от изброените по-долу се отнася за Вас:

- не сте в състояние да ходите продължително време поради голяма операция, травма или заболяване (вижте също точка 3 „Ако се налага да Ви се направи операция“)
- имате значително наднормено тегло (ИТМ > 30 kg/m²);
- имате проблем със съсирването на кръвта, който се нуждае от дългосрочно лечение с лекарство, използвано за предотвратяване образуването на кръвни съсиреци;
- ако някой Ваш близък роднина някога е имал кръвен съсирек в крака, белия дроб или друг орган;
- имате системен лупус еритематозес (СЛЕ);
- имате рак;

Относно признаците на кръвен съсирек, вижте „Спрете да използвате [свободно избрано име] и незабавно потърсете лекар“.

За сравнение

При жените на възраст между 50 и 60 години, които не приемат ХЗТ, за 5-годишен период средно при 4 до 7 на всеки 1000 жени, използващи ХЗТ, би се очаквало да се образува кръвен съсирек във някоя от вените.

При жените, на възраст между 50 и 60 години, които са приемали ХЗТ с естроген-прогестаген за повече от 5 години, ще има от 9 до 12 случая на 1000 жени, използващи ХЗТ (т.е. 5 допълнителни случая).

При жените на възраст между 50 и 60 години, на които е била отстранена матката и които са приемали ХЗТ само с естрогени за повече от 5 години, ще има от 5 до 8 случаи на 1000 жени, използващи ХЗТ (т.е. 1 допълнителен случай).

Сърдечно заболяване (инфаркт)

Липсват данни, че ХЗТ предотвратява инфаркт.

При жените на възраст над 60 години, използващи ХЗТ с естроген-прогестаген, има малко по-голяма вероятност да развият сърдечно заболяване отколкото при жените, които не приемат никаква ХЗТ.

При жените, на които е отстранена матката и които провеждат ХЗТ само с естрогени, няма повишен риск от развитие на сърдечно заболяване.

Инсулт

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

За сравнение

При жените на възраст между 50 и 60 години, които не приемат ХЗТ, средно 8 на 1000 жени е вероятно да получат инсулт за период от 5 години. При жените на възраст между 50 и 60 години, които приемат ХЗТ, ще има 11 случая на 1000 жени, които използват ХЗТ, за период от 5 години (т.е. 3 допълнителни случая).

Други заболявания

ХЗТ няма да предпази от загуба на паметта. Има някои данни за по-висок риск от загуба на паметта при жени, които започват да използват ХЗТ на възраст над 65 години. Обърнете се към Вашия лекар за съвет.

Локални нежелани реакции

Апликаторът за интравагинално приложение може да предизвика незначителна локална травма.

Деца и юноши

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

○ **Други лекарства и [свободно избрано име]**

Не са провеждани проучвания за взаимодействията на [свободно избрано име] с други лекарствени продукти.

Моля, кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате/използвате други лекарства, включително лекарства, отпускани без рецепта, билкови лекарства или други природни продукти.

Някои лекарства могат да повлияят върху ефекта от лечението с [свободно избрано име]. Това може да доведе до нередовно кървене. Това се отнася за следните лекарства:

- лекарства за епилепсия (барбитурати, фенитоин и карбамазепин)
- лекарства за туберкулоза (например рифампицин и рифабутин)
- лекарства за лечение на инфекция с ХИВ (напр. невирапин, ефавиренц, нелфинавир и ритонавир)
- билкови лекарства, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)

Лабораторни изследвания

Ако трябва да Ви се направи изследване на кръвта, моля, кажете на Вашия лекар или на персонала в лабораторията, че приемате [свободно избрано име], тъй като това лекарство може да повлияе върху резултатите от някои лабораторни изследвания.

○ **Бременност и кърмене**

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

○ **Шофиране и работа с машини**

Няма известен ефект.

[Свободно избрано име] съдържа бензилов алкохол и цетостеарилов алкохол

[За продуктите на Монтавит, вместо това трябва да се използва следното изречение]

[Свободно избрано име] съдържа бензилов алкохол, цетостеарилов алкохол и пропиленгликол

Това лекарство съдържа [количество в mg] бензилов аcohol на доза за приложение. Бензиловият алкохол може да причини леко локално дразнене.

Цетостеариловият алкохол може да предизвика локално дразнене на кожата (например контактен дерматит).

[За продуктите на Монтавит трябва да се използва следното изречение]

Това лекарство съдържа [количество в mg] пропиленгликол на доза за приложение.

Пропиленгликолът в това лекарство може да има същите ефекти както при пиенето на алкохол и да повиши вероятността от поява на нежелани реакции. Пропиленгликолът може да причини дразнене на кожата.

• **Точка 3: Как да използвате [свободно избрано име]**

[В тази точка трябва да се включи текстът по-долу, който да замести съществуващия текст]

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

Вашият лекар ще има за цел да Ви предпише най-ниската доза, която да се прилага за възможно най-краткия период, необходим за лечението на симптомите Ви. Говорете с Вашия лекар, ако считате, че тази доза е прекалено голяма или недостатъчна.

- Можете да започнете да използвате [свободно избрано име] в най-удобния за Вас ден.
- [Свободно избрано име] е крем за вагинално приложение.
- [Свободно избрано име] трябва да се прилага във влагалището с апликатор.
- Апликаторът трябва да се измива с топла вода всеки път след употреба.
- В случай че апликаторът е повреден, не трябва да го използвате и информирайте за това производителя.
- Не използвайте [свободно избрано име] непосредствено преди полов акт или като лубрикант, за да предотвратите евентуални нежелани реакции при Вашия партньор.
- Обърнете специално внимание, когато използвате [свободно избрано име] заедно с латексови продукти (например презервативи, диафрагми), тъй като лекарственият продукт съдържа помощни вещества (други съставки, по-специално стеарати), които може да намалят функционалността на тези продукти, като по този начин ги правят по-малко надеждни.
- Ако кожата Ви е много чувствителна, бъдете внимателни, когато поставяте апликатора във влагалището.

Колко да използвате

- Първа седмица от лечението:
Въвеждайте съдържанието на един пълен апликатор (= 2 г крем) преди лягане през ден (оставяйте по два дни между всяка доза).
- Втора до четвърта седмица от лечението:
Въвеждайте съдържанието на един пълен апликатор (= 2 г крем) преди лягане два пъти седмично (оставяйте по 3 или 4 дни между всяка доза).

Не използвайте [свободно избрано име] повече от 4 седмици. Не използвайте остатъчното съдържание след завършване на курса на лечение.

[В тази точка се добавя употребата на крема с апликатор. Тази част от точка 3 не е променяна при настоящата процедура]

[...]

[Следният текст трябва да се включи след точка „Почистване на апликатора след употреба“]

Колко дълго трябва да продължите да използвате [свободно избрано име]?

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

Не е известно дали продължителните или повторни курсове на лечение водят до удебеляване на маточната лигавица (хиперплазия на ендометриума) и рак на матката (рак на ендометриума). Поради това не се препоръчва лечение, което продължава повече от 4 седмици. Ако след 4 седмици симптомите на вагинална атрофия продължават, трябва да се обмислят други начини на лечение. Моля, говорете с Вашия лекар.

Ако получите кървене или процапване (зацапване), или ако тези кръвотечения продължат, след като спрете да приемате [свободно избрано име], трябва да посетите Вашия лекар. Това може да е признак, че лигавицата на матката Ви се е удебелила.

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

Ако използвате твърде много [свободно избрано име] наведнъж, това може да предизвика появата на нежелани реакции като гадене. Говорете с лекар или фармацевт.

- **Ако сте пропуснали да използвате [свободно избрано име]**

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

- **Ако сте спрели употребата на [свободно избрано име]**

Вашият лекар ще Ви обясни последствията от спирането на лечението и кога да го спрете. Също така ще обсъдите с лекаря и други възможности за лечение.

- **Ако се налага да Ви се направи операция**

Ако се налага да Ви се направи хирургична операция, кажете на хирурга, че използвате [свободно избрано име]. Може да е необходимо да спрете употребата на [свободно избрано име] (вижте точка 2, „Образуване на кръвен съсирек във вена“).

- **Точка 4: Възможни нежелани реакции**

[В тази точка трябва да се включи текстът по-долу, който да замести съществуващия текст]

Изброените по-долу заболявания се съобщават по-често при жени, използващи лекарства за ХЗТ, отколкото при жени, които не използват ХЗТ.

- рак на гърдата
- прекомерно разрастване или рак на маточната лигавица (хиперплазия на ендометриума и карцином)
- рак на яйчника
- кръвни съсиреци във вените на краката или белите дробове (венозен тромбоемболизъм)
- сърдечно заболяване
- инсулт
- вероятната загуба на паметта, ако ХЗТ е започнала на възраст над 65 години

За повече информация относно тези нежелани реакции, вижте точка 2.

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

Използват се следните категории за изразяване на честотата на нежеланите реакции:

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

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

Много редки: алергични реакции.

[Следващото изречение трябва да бъде изменено]

Следните нежелани реакции се съобщават и при други видове ХЗТ:

- заболяване на жлъчния мехур
- различни нарушения на кожата:
- промяна на цвета на кожата, особено на лицето или врата, известно като "петна при бременност" (хлоазма)
- болезнени червеникави възли по кожата (еритема нодозум)
- обрив със зачервени или възпалени участъци с форма на мишена (еритема мултиформе)

Чести

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

Нечести

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

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

[*За печатните материали, моля, вижте указанията в аотирания QRD темплейт.]

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