

Bilag III

Ændringer af relevante punkter i produktinformationen

Bemærk:

Disse ændringer af de relevante punkter i produktresuméet og indlægssedlen er en følge af henvisningsproceduren.

Produktinformationen kan efterfølgende opdateres af medlemsstaternes kompetente myndigheder, eventuelt i samarbejde med referencemedlemsstaten, i henhold til procedurerne i afsnit III, kapitel 4, i direktiv 2001/83/EF.

A. Produktresumé

- **Punkt 1 Lægemidlets navn**

[Styrken angives i mikrogram/g i dette afsnit]

{Lægemidlets (sær)navn styrke (i mikrogram/g)¹ lægemiddelform}

[...]

- **Punkt 4.1 Terapeutiske indikationer**

[Alle sætninger fjernes fra dette afsnit, og følgende tilføjes]

Behandling af symptomer på vaginal atrofi som følge af østrogenmangel hos postmenopausale kvinder.

Erfaringen med behandling af kvinder over 65 år er begrænset.

- **Punkt 4.2 Dosering og administration**

[Nedenstående tekst indsættes som erstatning for den eksisterende tekst i dette afsnit]

Ved igangsættelse og fortsættelse af behandling af postmenopausale symptomer bør den laveste effektive dosis anvendes i kortest mulig tid (se også pkt. 4.4).

Administration:

creme til vaginal anvendelse

[Særnavn] bør indføres med en applikator.

Applikatoren bør rengøres med varmt vand efter hver brug.

Behandlingen kan påbegyndes på en hvilken som helst dag.

For at undgå mulige bivirkninger hos partneren bør [særnavn] ikke anvendes umiddelbart inden samleje eller som smøremiddel.

Da [særnavn] indeholder hjælpestoffer (navnlig stearater), kan brug af [særnavn] sammen med latexprodukter som f.eks. kondom eller pessar reducere disse produkters funktionalitet og dermed gøre dem mindre sikre.

Startdosis: En dosis svarende til én fyldt applikator (= 2 g creme) indføres ved sengetid. Cremen bør indføres hver anden dag, dvs. med 48 timers mellemrum, i en uge.

Vedligeholdelsesdosis i op til 2-4 uger: En dosis svarende til én fyldt applikator (= 2 g creme) indføres før sengetid to gange om ugen.

[Særnavn] bør anvendes i en enkelt behandlingsperiode på op til 4 uger.

Den endometrielle sikkerhed ved længerevarende eller gentagne behandlingsforløb kendes ikke. Da der forekommer systemisk eksponering under behandling med [særnavn], anbefales længerevarende behandling ud over 4 uger ikke. Tilføjelse af et gestagen er ikke nødvendigt ved anvendelse af [særnavn] i 4 uger eller derunder. Hvis symptomerne varer ved efter 4 uger, bør andre behandlinger overvejes.

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

Hvis der opstår uventet blødning, skal behandlingen med [særnavn] afbrydes, indtil årsagen til blødningen af afklaret (se pkt. 4.4 vedrørende endometriel sikkerhed).

Hvis en dosis glemmes, bør den tages, så snart patienten kommer i tanker om det. Patienten bør ikke tage en dobbeltdosis.

Erfaringen med behandling af kvinder over 65 år er begrænset.

Pædiatrisk population

[Særnavn] bør ikke anvendes til børn og unge.

- **Punkt 4.3 Kontraindikationer**

[Nedenstående tekst indsættes som erstatning for den eksisterende tekst i dette afsnit]

[Særnavn] bør ikke anvendes i følgende tilfælde:

- kendt, tidligere eller formodet brystcancer
- kendt eller formodet østrogenafhængig malign tumor (f.eks. endometriecancer)
- udiagnosticeret genitalblødning
- ubehandlet endometriehyperplasi
- tidligere eller nuværende venøs tromboemboli (dyb venetrombose, lungeemboli)
- kendte trombofile forstyrrelser (f.eks. mangel på protein C, protein S eller antitrombin, se pkt. 4.4)
- aktiv eller nylig arteriel tromboembolisk sygdom (f.eks. angina, myokardieinfarkt)
- akut eller tidligere leversygdom, så længe leverfunktionsværdierne ikke er normaliserede
- overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- porfyri.

- **Punkt 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

[Nedenstående tekst indsættes som erstatning for den eksisterende tekst i dette afsnit]

Behandling med hormonerstatningsterapi (HRT) bør kun iværksættes ved postmenopausale symptomer, der forringer livskvaliteten. Der bør under alle omstændigheder foretages en omhyggelig vurdering af risici og fordele mindst en gang om året, og HRT bør kun fortsættes, så længe fordelene opvejer risiciene.

[Særnavn] bør ikke anvendes hos patienter, der får systemisk HRT.

Under behandling med [særnavn] ses et øget plasmaniveau af østradiol, der ligger over det fysiologiske område for postmenopausale kvinder.

Af sikkerhedsmæssige årsager er den maksimale behandlingsvarighed derfor begrænset til 4 uger. Patienten skal overvåges for mulige systemiske bivirkninger.

Medicinsk undersøgelse/opfølgning

Før igangsættelse eller genoptagelse af hormonbehandling bør der optages en fuldstændig personlig og familiær anamnese. Ved den fysiske undersøgelse (herunder underlivs- og brystundersøgelse) skal lægen tage højde for sygehistorien og de angivne kontraindikationer og advarsler vedrørende brugen. Under behandlingen anbefales det at kontrollere patienterne så ofte og på en sådan måde, som det skønnes relevant i det enkelte tilfælde. Patienterne bør have at vide, hvilken type brystforandringer de skal tale med lægen eller sygeplejersken om. Der bør foretages undersøgelser, herunder ved hjælp af relevant billeddiagnostik, f.eks. mammografi, i henhold til anerkendt screeningspraksis, tilpasset den enkelte patients kliniske behov.

Tilstande, der kræver overvågning

Hvis patienten har eller har haft nogen af nedenstående tilstande, og/eller tilstanden er forværret under graviditet eller tidligere hormonbehandling, bør patienten overvåges nøje. Der bør tages højde for, at disse tilstande kan vende tilbage eller forværres ved behandling med østrogen. Dette gælder navnlig:

- leiomyom (uterusfibrom) eller endometriose
- risikofaktorer for tromboemboliske forstyrrelser (se nedenfor)
- risikofaktorer for østrogenafhængige tumorer, f.eks. arvelig 1.-grads disposition for brystcancer
- hypertension
- leversygdomme (f.eks. leveradenom)
- diabetes mellitus med eller uden vaskulære skader
- cholelithiasis
- migræne eller (svær) hovedpine
- systemisk lupus erythematosus
- endometriehyperplasi i anamnesen (se nedenfor)
- epilepsi
- astma
- otosklerose.

Grunde til øjeblikkelig seponering

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

- ikterus eller forringet leverfunktion
- væsentlig blodtryksstigning
- nyt tilfælde af migrænelignende hovedpine
- graviditet.

Endometriehyperplasi og -karcinom

Kvinder med intakt uterus har øget risiko for endometriehyperplasi og -karcinom ved langvarig behandling med østrogener alene. Den indberettede risiko for endometriecancer hos kvinder i

behandling med systemisk østrogen alene er forhøjet 2-12 gange sammenholdt med ikke-behandlede kvinder, alt efter behandlingsvarighed og østrogendosis. Efter seponering er risikoen fortsat forhøjet i mindst 10 år.

Risikoen er estimeret på grundlag af systemisk eksponering (HRT). Den endometrielle sikkerhed ved [særnavn] under længerevarende og gentagne behandlingsforløb er ikke undersøgt i kliniske studier og kendes derfor ikke. Da der forekommer systemisk eksponering under behandling med [særnavn], anbefales længerevarende behandling ud over den maksimale varighed for et enkelt behandlingsforløb på 4 uger ikke (se pkt. 4.2).

Hvis der opstår blødning eller pletblødning på noget tidspunkt under behandlingen, eller hvis blødning/pletblødning fortsætter efter behandlingen, bør årsagen hertil udredes, hvilket kan indebære endometriebiopsi til udelukkelse af endometriemalignitet.

Patienterne skal have at vide, at de skal kontakte lægen, hvis de oplever blødning eller pletblødning under behandling med [særnavn].

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

Brystcancer

Den samlede evidens tyder på, at risikoen for brystcancer øges hos kvinder, der får HRT med en kombination af østrogen og gestagen og muligvis også med østrogen alene, og at risikoen afhænger af behandlingens varighed.

I WHI-studiet sås ingen øget risiko for brystcancer hos kvinder, der havde fået foretaget hysterektomi, og som fik HRT med østrogen alene. I observationsstudier er der overvejende rapporteret om en let forhøjet risiko for brystcancer, idet denne risiko er betydeligt lavere end hos patienter i kombinationsbehandling med østrogen og gestagen.

Den forhøjede risiko ses efter få års brug, men vender tilbage til *baseline*-niveauet i løbet af få (højst fem) år efter ophør af behandlingen.

HRT, herunder navnlig kombinationsbehandling med østrogen og gestagen, øger densiteten på mammografibilleder, hvilket kan have negativ indvirkning på den radiologiske detektering af brystcancer.

Ovariecancer

Ovariecancer forekommer langt sjældnere end brystcancer.

Epidemiologisk evidens fra en omfattende metaanalyse tyder på, at risikoen er let forhøjet hos kvinder, der tager HRT med østrogen alene eller med en kombination af østrogen og gestagen. Den let forhøjede risiko ses inden for 5 års behandling og aftager gradvist efter seponering.

Visse andre studier, herunder WHI-studiet, tyder på, at brug af kombinerede HRT-produkter kan være forbundet med en tilsvarende eller en lidt mindre risiko (se pkt. 4.8).

Venøs tromboemboli

HRT er forbundet med en 1,3-3 gange forhøjet risiko for at udvikle venøs tromboemboli (VTE), dvs. dyb venetrombose eller lungeemboli. Sandsynligheden for sådanne hændelser er større i det første år med HRT end senere.

Patienter med kendt trombofil tilstand har en forhøjet risiko for venøs tromboemboli, og risikoen kan muligvis øges ved hormonerstatningsbehandling. HRT er derfor kontraindiceret hos disse patienter (se pkt. 4.3).

Almindeligt anerkendte risikofaktorer for venøs tromboemboli indbefatter anvendelse af østrogener, fremskreden alder, større kirurgiske indgreb, langvarig immobilisering, fedme (BMI > 30 kg/m²), graviditet, post partum-periode, systemisk lupus erythematosus og cancer. Der er ikke konsensus om varicers mulige betydning ved venøs tromboemboli.

Som hos alle postoperative patienter skal VTE-profylakse overvejes efter kirurgi. Ved langvarig immobilisering efter elektive kirurgiske indgreb anbefales seponering af [særnavn]. Kvinder, der ikke har venøs tromboemboli i egen anamnese, men som har en førstegradsslægtning med trombose i ung alder i anamnesen, kan tilbydes screening efter omhyggelig rådgivning om screeningens begrænsninger (kun en del af trombofile defekter påvises ved screening).

Hvis der konstateres en trombofil defekt, der segregerer med trombosefund i familieanamnesen, eller hvis der konstateres en 'svær' defekt (f.eks. mangel på antitrombin, protein S eller protein C eller en kombination heraf), er HRT kontraindiceret.

Hos kvinder, der allerede er i kronisk antikoagulationsbehandling, skal der tages omhyggelig stilling til benefit/risk-forholdet ved HRT.

Hvis der opstår venøs tromboemboli efter igangsættelse af behandlingen, bør lægemidlet seponeres. Patienterne bør have at vide, at de skal søge læge med det samme, hvis de mærker potentielle symptomer på tromboemboli (f.eks. smertefuld hævelse i benet, pludselige smerter i brystet, dyspnø).

Koronararteriesygdom (CAD)

Der foreligger ingen evidens fra randomiserede kontrollerede studier for beskyttelse mod myokardieinfarkt hos kvinder med eller uden eksisterende CAD, der har fået HRT i form af kombinationsbehandling med østrogen og gestagen eller østrogen alene.

I randomiserede kontrollerede studier sås ingen øget risiko for CAD hos kvinder, der havde fået foretaget hysterektomi, og som fik behandling med østrogen alene.

Iskæmisk apopleksi

Kombinationsbehandling med østrogen og gestagen og behandling med østrogen alene er forbundet med en op til 1,5 gange forhøjet risiko for iskæmisk apopleksi. Den relative risiko ændres ikke med alderen eller med tiden efter menopausen. *Baseline*-risikoen for apopleksi er imidlertid stærkt aldersafhængig, hvorfor den samlede risiko for apopleksi vil stige med alderen hos kvinder i hormonerstatningsbehandling.

Andre tilstande

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

Patienter med præeksisterende hypertriglyceridæmi bør følges tæt under østrogen- eller hormonerstatningsbehandling, da der hos østrogenbehandlede kvinder med denne tilstand er rapporteret om sjældne tilfælde af store stigninger i plasmatriglycerider med deraf følgende pankreatitis.

Østrogener øger thyroksinbindende globulin (TBG) med deraf følgende stigning i totalt cirkulerende thyroideahormon (målt ved proteinbundet jod), T4 (målt ved kolonne- eller radioimmunanalyse) eller T3 (målt ved radioimmunanalyse). Optagelsen af T3-resin er nedsat, hvilket afspejler det forhøjede TBG. Koncentrationen af frit T4 og frit T3 er uændret. Andre bindingsproteiner i serum kan være

forhøjede, herunder kortikoidbindende globulin (CBG) og kønshormonbindende globulin (SHBG), som medfører stigning i henholdsvis cirkulerende kortikosteroider og kønssteroider. Koncentrationen af frit (biologisk aktivt) hormon er uændret. Andre plasmaproteiner kan være forhøjede (angiotensinogen/reninsubstrat, alfa-1-antitrypsin, ceruloplasmin).

Hormonerstatningsmidler forbedrer ikke den kognitive funktion. I WHI-studiet ses en vis evidens for forhøjet risiko for demens hos kvinder, der efter 65-årsalderen påbegynder kontinuerlig HRT (kombineret eller med østrogen alene).

Lokale bivirkninger

Den intravaginale applikator kan forårsage mindre lokale læsioner, navnlig hos kvinder med alvorlig vaginal atrofi.

Hjælpestoffer: benzylalkohol og cetylstearylalkohol

[Kun for Montavit-produkter: Følgende sætning anvendes i stedet for ovenstående sætning]

Hjælpestoffer: benzylalkohol, cetylstearylalkohol og propylenglycol

Dette lægemiddel indeholder [mængde i mg] benzylalkohol pr. dosis. Benzylalkohol kan forårsage let lokal irritation.

Dette lægemiddel indeholder cetylstearylalkohol, der kan forårsage lokal hudirritation (f.eks. kontaktdermatitis).

[For Montavit-produkter anføres tillige her]

Dette lægemiddel indeholder [mængde i mg] propylenglycol pr. dosis.

- **Punkt 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

[Nedenstående tekst indsættes som erstatning for den eksisterende tekst i dette afsnit]

[Særnavn]s interaktioner med andre lægemidler er ikke undersøgt.

Metaboliseringen af østrogener kan imidlertid øges ved samtidig anvendelse af stoffer, der inducerer lægemiddelmetaboliserende enzymer (specifikt cytokrom P450-enzym), herunder antikonvulsiva (f.eks. phenobarbital, phenytoin og carbamazepin) og antiinfektiva (f.eks. rifampicin, rifabutin, nevirapin og efavirenz).

Ritonavir og nelfinavir udviser derimod inducerende egenskaber ved samtidig anvendelse af steroidhormon, selvom de er stærke hæmmere. Naturlægemidler, der indeholder prikbladet perikon (*Hypericum perforatum*), kan have inducerende effekt på metaboliseringen af østrogener.

Klinisk kan en øget metabolisering af østrogener medføre nedsat effekt og ændringer i den uterine blødningsprofil.

Ved vaginal administration undgås førstestepassage-metabolisme i leveren, hvorfor vaginalt anvendte østrogener muligvis påvirkes mindre af enzyminducere end orale hormoner.

- **Punkt 4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

[Nedenstående tekst indsættes i dette afsnit, og den eksisterende tekst slettes]

Graviditet

[Særnavn] er kontraindiceret under graviditet. Hvis en patient bliver gravid under brug af [særnavn], bør behandlingen seponeres øjeblikkeligt. Resultaterne fra de fleste epidemiologiske studier med relevans for utilsigtet føtal eksponering for østrogener har til dato ikke vist nogen teratogen eller føtotoksisk effekt.

Amning

[Særnavn] bør ikke anvendes under amning.

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

[Nedenstående tekst indsættes i dette afsnit, og den eksisterende tekst slettes]

[Særnavn] vil sandsynligvis ikke påvirke opmærksomheden eller koordinationsevnen.

- **Punkt 4.8 Bivirkninger**

[Nedenstående tekst indsættes i dette afsnit, og den eksisterende tekst slettes]

Erfaringer efter markedsføring

Der er indberettet følgende bivirkninger ved [særnavn]:

Systemorganklasse (MedDRA)	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Meget sjælden ($< 1/10.000$)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Forbigående let lokal irritation (f.eks. pruritus, brændende fornemmelse). Let udflåd	Overfølsomhedsreaktion i huden (allergisk kontakteksem)

Følgende bivirkninger har været forbundet med oral og/eller transdermal østrogenbehandling (klasseeffekter):

Systemorganklasse	Almindelig $\geq 1/100$ til $< 1/10$ ($\geq 1\%$ og $< 10\%$)	Ikke almindelig $> 1/1.000$ til $< 1/100$ ($> 0,1\%$ og $< 1\%$)
Infektioner og parasitære sygdomme		Vaginitis, herunder vaginal candidiasis
Immunsystemet		Overfølsomhed
Psykiske forstyrrelser	Depression	Ændret libido, humørsvingninger
Nervesystemet		Svimmelhed, hovedpine, migræne, angst

Øjne		Intolerans over for kontaktlinser
Vaskulære sygdomme		Venøs trombose, lungeemboli
Mave-tarm-kanalen		Kvalme, oppustet mave, mavesmerter
Lever og galdeveje		Galdeblæresygdom
Hud og subkutane væv	Alopeci	Kloasme/melasma, hirsutisme, pruritus, udslæt
Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi, kramper i benene	
Det reproduktive system og mammae	Unormal uterin blødning (gennembrudsblødning/pletblødning), smerter i brysterne, ømme bryster, forstørrede bryster, brystflåd, udflåd	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Ødem
Undersøgelser	Vægtændring (vægttab eller vægtøgning), forhøjede triglycerider	

Andre risici

Andre indberettede bivirkninger ved østrogen/gestagenbehandling:

- Hud og subkutane væv: erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulær purpura
- Mulig demens ved alder over 65 (se pkt. 4.4)
- Galdeblæresygdom.

Risiko for brystcancer

- Der er rapporteret om en op til to gange forhøjet risiko for brystcancer hos kvinder, der får kombineret østrogen/gestagenbehandling i over 5 år.
- For brugere af østrogener alene er den mulige forøgelse af risikoen væsentligt mindre end for brugere af østrogen/gestagenkombinationer.
- Risikoen afhænger af behandlingsvarigheden (se pkt. 4.4).

- Nedenfor vises resultaterne af det største randomiserede placebokontrollerede studie (Women's Health Initiative-studiet (WHI)) og det største epidemiologiske studie (Million Women-studiet (MWS)).

Million Women-studiet – estimeret øget risiko for brystcancer efter 5 års brug

Aldersinterval (år)	Ekstra tilfælde pr. 1.000 HRT-brugere (5-årig periode)*	Risikoratio [#]	Ekstra tilfælde pr. 1.000 HRT-brugere (5-årig periode, 95 %-KI)
HRT med østrogen alene			
50 – 65	9 – 12	1.2	1 – 2 (0 – 3)
Kombineret østrogen-gestagen			
50 – 65	9 – 12	1.7	6 (5 – 7)
* Baseret på <i>baseline</i> -forekomsten i udviklede lande. # Samlet risikoratio. Risikoratioen er ikke konstant, men stiger med behandlingens varighed. Bemærk: Da baggrundsincidensen for brystcancer varierer fra land til land i EU, vil antallet af ekstra tilfælde af brystcancer også øges proportionalt.			

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

Aldersinterval (år)	Forekomst pr. 1.000 placebobehandlede (5-årig periode)	Risikoratio og 95 %-KI	Ekstra tilfælde pr. 1.000 HRT-brugere (5-årig periode, 95 %-KI)
Konjugeret østrogen alene			
50 – 79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6 – 0)*
Konjugeret østrogen + medroxyprogesteronacetat og gestagen #			
50 – 79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0 – 9)
* WHI-studie af kvinder uden uterus, hvor der ikke sås øget risiko for brystcancer. # Når analysen blev begrænset til kvinder, der ikke havde fået hormonerstatningsbehandling inden studiet, sås ingen øget risiko i løbet af de første 5 års behandling, men efter 5 år var risikoen højere end hos ikke-behandlede kvinder.			

Endometriehyperplasi og -karcinom

Postmenopausale kvinder med uterus

Endometriecancer kan forekomme hos ca. 5 ud af 1.000 kvinder med uterus, der ikke får hormonerstatningsbehandling. Alt efter varigheden og dosen ved behandling med østrogen alene varierede den forhøjede risiko for endometriecancer i epidemiologiske studier fra 5-55 ekstra tilfælde pr. 1.000 kvinder i alderen 50-65 år.

Ovariecancer

Anvendelse af HRT med østrogen alene eller med en kombination af østrogen og gestagen har været forbundet med en let forhøjet risiko for at få ovariecancer (se pkt. 4.4).

En metaanalyse fra 52 epidemiologiske studier viste en forhøjet risiko for ovariecancer hos kvinder, der er i hormonerstatningsbehandling, sammenholdt med kvinder, der aldrig har brugt HRT (RR 1,43; 95 %-KI 1,31-1,56). For kvinder i alderen 50-54 år, som har taget HRT i 5 år, svarer det til ca. 1 yderligere tilfælde pr. 2.000 brugere. For kvinder i alderen 50-54 år, der ikke tager HRT, diagnosticeres ca. 2 ud af 2.000 kvinder med ovariecancer i løbet af en periode på 5 år.

Risiko for venøs tromboemboli

HRT er forbundet med en 1,3-3 gange forhøjet relativ risiko for venøs tromboemboli (VTE), dvs. dyb venetrombose eller lungeemboli. Sandsynligheden for sådanne hændelser er størst i det første år med HRT (se pkt. 4.4.). Nedenfor vises resultaterne af WHI-studierne:

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

Aldersinterval (år)	Forekomst pr. 1.000 placebobehandlede (5-årig periode)	Risikoratio og 95 %-KI	Yderligere tilfælde pr. 1.000 brugere
Oralt østrogen alene*			
50 – 79	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3 – 10)
Oralt kombineret østrogen-gestagen			
50 – 79	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1 –13)

*Studie af kvinder uden uterus

Risiko for koronararteriesygdom

Der er en let forhøjet risiko for koronararteriesygdom ved brug af HRT med kombineret østrogen + gestagen hos kvinder over 60 år (se pkt. 4.4).

Risiko for iskæmisk apopleksi

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

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

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

Aldersinterval (år)	Forekomst pr. 1.000 placebobehandlede over en 5-årig periode	Risikoratio og 95 %-KI	Yderligere tilfælde pr. 1.000 brugere over en 5-årig periode
50 – 59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1 –5)

* Der er ikke skelnet mellem iskæmisk og hæmoragisk apopleksi.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.*

[* Vedrørende trykt materiale henvises til vejledningen i den kommenterede QRD-skabelon.]

- **Punkt 4.9 Overdosering**

[Nedenstående tekst indsættes i dette afsnit. Et eventuelt eksisterende afsnit slettes]

Bivirkninger som f.eks. gastrointestinalt ubehag, kvalme osv. kan forekomme efter utilsigtet eller intentionel administration af store mængder af [særnavn]. Behandlingen er symptomatisk.

- **Punkt 5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

[...]

[Nedenstående tekst indsættes i dette afsnit]

Det aktive stof, syntetisk 17 β - ø stradiol, er kemisk og biologisk identisk med endogent humant ø stradiol.

Vaginalt anvendt ø strogen lindrer symptomerne på vaginal atrofi som følge af ø strogenmangel hos postmenopausale kvinder.

Lindring af vaginale symptomer sås i løbet af de første 4 ugers behandling.

- **Punkt 5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

[Nedenstående tekst indsættes i dette afsnit. Et eventuelt eksisterende afsnit slettes]

Når ø stradiol anvendes vaginallyt, absorberes det fra det vaginale epitel og går over i blodbanen i koncentrationer, der ligger over det postmenopausale område.

Følgende værdier blev målt efter administration af en enkelt dosis på 2 g [særnavn], svarende til 200 mikrog ø stradiol: $AUC_{0-36} = 1.285,2 \text{ pg/ml}\cdot\text{t}$ og $C_{\text{max}} = 103,5 \text{ pg/ml}$. Den geometriske gennemsnitlige halveringstid for ø stradiol var 5,05 timer med høj individuel variabilitet.

I et 4-ugers flerdosisstudie var den gennemsnitlige serumkoncentration af ø stradiol ved *baseline* og dalværdien (estimeret ca. 36 timer efter den sidste administration af studielægemidlet) på hhv. 6,4 pg/ml og 15,1 pg/ml. C_{max} -værdien blev ikke målt i dette studie.

ø stradiol metaboliseres hurtigt i leveren og tarmen til ø stron og derefter til ø striol. ø stradiols omdannelse til ø striol er irreversibel. Over 95 % af ø striolet udskilles i urinen, hovedsagelig i form af glukuronider.

- **Punkt 5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

[Nedenstående tekst indsættes i dette afsnit. Et eventuelt eksisterende afsnit slettes]

17 β - ø stradiol er et velkendt stof. I non-kliniske studier sås ingen yderligere data af relevans for den kliniske sikkerhed ud over de data, der allerede fremgår af andre afsnit i produktresuméet.

B. Etikettering

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE
{ART/TYPE}

1. LÆGEMIDLETS NAVN

{Lægemidlets (sær)navn styrke (i mikrogram/g) lægemiddelform}

{aktivt stof/aktive stoffer}

[...]

Tekst, der skal anføres på den ydre emballage

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

[Nedenstående tekst indsættes i en boks i dette afsnit]

Må højst anvendes i 4 uger

[...]

Tekst, der skal anføres på den indre emballage

5. ANDET

[Nedenstående tekst indsættes i en boks i dette afsnit]

Må højst anvendes i 4 uger

C. Indlægsseddel

- **Punkt 1: Virkning og anvendelse**

[Nedenstående tekst indsættes i dette afsnit]

[Særnavn] tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes vaginal hormonstatningsbehandling (HRT).

Det bruges til at lindre overgangsalderrelaterede symptomer i skeden så som tørhed og irritation, på lægesprog kaldet 'vaginal atrofi'. Årsagen er et fald i koncentrationen af østrogen i kroppen. Dette sker naturligt efter overgangsalderen.

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

- **Punkt 2: Det skal du vide, før du begynder at bruge [særnavn]**

[Den eksisterende tekst slettes fra dette afsnit og erstattes af nedenstående tekst]

Under behandling med [særnavn] ses et øget niveau af østradiol i plasma, der ligger over det fysiologiske område for kvinder efter overgangsalderen. Af sikkerhedsmæssige grunde bør du derfor højst bruge [særnavn] i 4 uger.

Brug ikke [særnavn], hvis du bruger andre hormonstatningsprodukter som f.eks. østrogen-tabletter, -plaster eller -gel til behandling af hedeture eller forebyggelse af knogleskørhed.

Sygehistorie og regelmæssig kontrol

Hormonstatningsbehandling medfører risici, som der skal tages højde for ved vurderingen af, om du skal påbegynde eller fortsætte behandling med [særnavn].

Før du påbegynder hormonstatningsbehandling, vil lægen spørge til din egen og din families sygehistorie. Lægen kan beslutte at undersøge dig fysisk. Dette kan om nødvendigt omfatte en undersøgelse af brysterne og/eller en gynækologisk undersøgelse.

Få brysterne undersøgt regelmæssigt som anbefalet af lægen.

- **Brug ikke [særnavn]**

hvis noget af nedenstående gælder for dig. Hvis du er usikker på noget af det, skal du tale med lægen, inden du bruger [særnavn].

Brug ikke [særnavn]

- hvis du er allergisk over for østradiol eller et af de øvrige indholdsstoffer i [særnavn] (angivet i punkt 6 "Pakningstørrelser og yderligere oplysninger")
- hvis du har eller tidligere har haft brystkræft, eller hvis der er mistanke om, at du har det
- hvis du har eller tidligere har haft en østrogenfølsom kræftsygdom som f.eks. livmoderkræft (endometriecancer), eller hvis der er mistanke om, at du har det
- hvis du har blødning fra skeden af ukendt årsag
- hvis du har en fortykkelse af livmoderslimhinden (endometriehyperplasi), der ikke bliver behandlet

- hvis du har eller tidligere har haft en blodprop i en vene (trombose), f.eks. i benene (dyb venetrombose) eller i lungerne (lungeemboli)
- hvis du har en forstyrrelse i blodets koagulation (f.eks. mangel på protein C, protein S eller antitrombin)
- hvis du har eller for nylig har haft en sygdom forårsaget af blodpropper i arterierne, f.eks. hjerteanfald, slagtilfælde eller hjertekrampe (angina)
- hvis du har eller tidligere har haft en leversygdom, og dine leverfunktionsværdier ikke er blevet normale igen
- hvis du har den sjældne blodsygdom porfyri, der er en arvelig sygdom.

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

- o **Vær ekstra forsigtig med at bruge [særnavn]**

Fortæl det til lægen, hvis du har eller har haft et eller flere af nedenstående problemer, før du begynder på behandlingen, da de kan vende tilbage eller blive værre under behandling med [særnavn]. Hvis dette er tilfældet, bør du lade lægen undersøge dig oftere:

- knuder i livmoderen (fibromer)
- vækst af livmoderslimhinden uden for livmoderen (endometriose) eller fortykkelse af livmoderslimhinden (endometriehyperplasi)
- øget risiko for en blodprop (se "Blodpropper i en vene (trombose)")
- øget risiko for en østrogenfølsom kræfttype (f.eks. hvis din mor, søster eller bedstemor har haft brystkræft)
- forhøjet blodtryk
- leversygdom som f.eks. en godartet leversvulst
- diabetes
- galdesten
- migræne eller svær hovedpine
- systemisk lupus erythematosus (en immunsygdom, der berører mange organer)
- epilepsi
- astma
- otosklerose (en sygdom, der rammer trommehinden og giver nedsat hørelse)
- meget højt indhold af fedtstoffer (triglycerider) i blodet
- væskeophobning som følge af hjerte- og eller nyreproblemer.

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

hvis du bemærker noget af følgende, når du bruger hormonerstatningsbehandling:

- en eller flere af de sygdomme, der er nævnt under "Brug ikke [særnavn]"
- gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene (gulsot – kan være tegn på en leversygdom)
- kraftig blodtryksstigning (symptomerne kan være hovedpine, træthed og svimmelhed)
- migrænelignende hovedpine, der optræder for første gang
- hvis du bliver gravid
- hvis du bemærker tegn på en blodprop, f.eks.:
 - ømme, hævede og røde ben
 - pludselige smerter i brystet
 - vejrtrækningsbesvær.

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

Hormonerstatningsbehandling og kræft

Fortykkelse af livmoderslimhinden (endometriehyperplasi) og livmoderkræft (endometriecancer)

Hormonerstatningsbehandling med østrogen alene vil øge risikoen for fortykkelse af livmoderslimhinden (endometriehyperplasi) og livmoderkræft (endometriecancer).

Tilføjelse af et gestagen er ikke nødvendigt ved anvendelse af [særnavn] i 4 uger eller derunder. Hvis [særnavn] imidlertid tages i længere tid end anbefalet, er risikoen for fortykkelse af livmoderslimhinden ikke kendt.

Hvis du oplever blødning eller pletblødning, eller hvis blødning/pletblødning fortsætter, efter at du er holdt op med at bruge [særnavn], bør du bestille tid hos lægen. Det kan være et tegn på, at din livmoderslimhinde er fortykket.

Brystkræft

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

Hos kvinder, der har fået fjernet livmoderen, og som bruger hormonerstatningsbehandling med østrogen alene i 5 år, ses ingen eller næsten ingen forhøjelse af risikoen for brystkræft.

Sammenligning

Ud af 1.000 kvinder i alderen 50-79 år, der ikke får hormonerstatningsbehandling, diagnosticeres i gennemsnit 9-17 med brystkræft i løbet af en periode på 5 år. Blandt kvinder i alderen 50-79 år, der får hormonerstatningsbehandling med kombineret østrogen og gestagen, vil der være 13-23 tilfælde pr. 1.000 brugere i løbet af en periode på 5 år (dvs. yderligere 4-6 tilfælde).

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

- indtrækning af huden
- forandringer i brystvorterne
- enhver knude, der kan ses eller mærkes.

Derudover bør du deltage i mammografiscreeningsprogrammer, når du bliver tilbudt dette. Ved mammografiscreening er det vigtigt, at du siger til den sygeplejerske/sundhedsperson, der tager røntgenbilledet, at du får hormonerstatningsbehandling, da hormonerstatningsbehandlingen kan øge vævstætheden i dine bryster og dermed påvirke resultatet af mammografien. Hvis vævstætheden i dine bryster er øget, fanger mammografien måske ikke alle knuder.

Kræft i æggestokkene

Kræft i æggestokkene (ovariecancer) ses sjældent – langt sjældnere end brystkræft. Brug af hormonerstatningsprodukter med østrogen alene eller med kombineret østrogen og gestagen har været forbundet med let forhøjet risiko for kræft i æggestokkene.

Risikoen for kræft i æggestokkene afhænger af kvindens alder. Eksempel: Ud af 2.000 kvinder i alderen 50-54 år, der ikke får hormonerstatningsbehandling, diagnosticeres ca. 2 med kræft i æggestokkene i løbet af en periode på 5 år. Blandt kvinder, der har fået hormonerstatningsbehandling i 5 år, vil der være ca. 3 tilfælde pr. 2.000 brugere (dvs. 1 ekstra tilfælde).

Hormonerstatningsbehandlingens indvirkning på hjerte og kredsløb

Blodpropper i en vene (trombose)

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

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

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

- du kan ikke gå i længere tid på grund af en stor operation, skade eller sygdom (se også punkt 3 "Hvis du skal opereres")
- du er svært overvægtig (BMI > 30 kg/m²)
- du er tilbøjelig til at danne blodpropper og er derfor i langvarig behandling med medicin til forebyggelse af blodpropper
- nære slægtninge til dig har på et tidspunkt haft en blodprop i benet, lungerne eller et andet organ
- du har systemisk lupus erythematosus
- du har kræft.

Vedrørende tegn på blodprop bør du læse afsnittet "Du skal holde op med at tage [særnavn] og straks kontakte lægen".

Sammenligning

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

Blandt kvinder i 50'erne, der har fået hormonerstatningsbehandling med kombineret østrogen og gestagen i over 5 år, vil der være 9-12 tilfælde pr. 1.000 brugere (dvs. yderligere 5 tilfælde).

For kvinder i 50'erne, der har fået fjernet livmoderen, og som har fået hormonerstatningsbehandling med østrogen alene i over 5 år, vil der være 5-8 tilfælde pr. 1.000 brugere (dvs. yderligere 1 tilfælde).

Hjertesygdom (hjerteanfald)

Der er ingen dokumentation for, at hormonerstatningsbehandling forebygger hjerteanfald.

Kvinder over 60 år, der får hormonerstatningsbehandling med østrogen og gestagen, har let forhøjet risiko for at udvikle hjertesygdom sammenholdt med kvinder, der ikke får hormonerstatningsbehandling.

Hos kvinder, der har fået fjernet livmoderen, og som får hormonerstatningsbehandling med østrogen alene, ses ingen forhøjet risiko for at udvikle hjertesygdom.

Slagtilfælde

Risikoen for slagtilfælde er ca. 1,5 gange højere hos brugere af hormonerstatningsbehandling sammenholdt med ikke-brugere. Antallet af ekstra tilfælde af slagtilfælde som følge af brug af hormonerstatningsbehandling stiger med alderen.

Sammenligning

Blandt kvinder i 50'erne, der ikke får hormonerstatningsbehandling, forventes i gennemsnit 8 ud af 1.000 kvinder at få et slagtilfælde i løbet af en periode på 5 år. Blandt kvinder i 50'erne, som får hormonerstatningsbehandling, vil der være 11 tilfælde for hver 1.000 brugere (dvs. 3 ekstra tilfælde) i løbet af en periode på 5 år.

Andre tilstande

Hormonerstatningsbehandling forebygger ikke hukommelsestab. Der foreligger nogen dokumentation for en højere risiko for hukommelsestab hos kvinder, der begynder at bruge hormonerstatningsbehandling, efter at de er fyldt 65 år. Søg råd hos lægen.

Lokale bivirkninger

Applikatoren til indføring i skeden kan forårsage mindre lokal skade.

Børn og unge

[Særnavn] bør ikke anvendes til børn og unge.

- **Brug af anden medicin sammen med [særnavn]**

[Særnavn]s interaktioner med andre lægemidler er ikke undersøgt.

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Dette gælder også håndkøbsmedicin, naturlægemidler og kosttilskud.

Nogle lægemidler kan have indvirkning på effekten af [særnavn]. Det kan føre til uregelmæssig blødning. Det drejer sig om følgende lægemidler:

- lægemidler til behandling af epilepsi (f.eks. barbiturater, phenytoin og carbamazepin)
- lægemidler til behandling af tuberkulose (f.eks. rifampicin og rifabutin)
- lægemidler til behandling af hiv (f.eks. nevirapin, efavirenz, nelfinavir og ritonavir)

- naturlægemidler, der indeholder prikbladet perikon (*Hypericum perforatum*).

Laboratorietests

Hvis du skal have taget en blodprøve, skal du fortælle lægen eller laboratoriepersonalet, at du bruger [særnavn], da dette lægemiddel kan indvirke på resultatet af nogle laboratorietests.

- **Graviditet og amning**

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

- **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Ingen kendt effekt.

[Særnavn] indeholder benzylalkohol og cetostearylalkohol

[For Montavit-produkter anvendes følgende sætning i stedet]

[Særnavn] indeholder benzylalkohol, cetylalkohol og propylenglycol

Dette lægemiddel indeholder [mængde i mg] mg benzylalkohol pr. dosis. Benzylalkohol kan forårsage let lokal irritation.

Cetostearylalkohol kan forårsage lokal hudirritation (f.eks. kontakteksem).

[For Montavit-produkter tilføjes følgende sætning]

Dette lægemiddel indeholder [mængde i mg] mg propylenglycol pr. dosis. Propylenglycolen i dette lægemiddel kan have samme effekt som at drikke alkohol og kan øge sandsynligheden for bivirkninger. Propylenglycol kan forårsage hudirritation.

- **Punkt 3: Sådan skal du bruge [særnavn]**

[Nedenstående tekst indsættes i dette afsnit, og den eksisterende tekst slettes]

Brug altid [særnavn] nøjagtigt efter anvisningerne i denne indlægsseddel. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Lægen vil bestrebe sig på at ordinere den lavest mulige dosis til behandling af dit symptom i så kort tid som muligt. Tal med lægen, hvis du mener, at dosen er for høj eller ikke er høj nok.

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

- [Særnavn] er en creme til anvendelse i skeden.
- [Særnavn] bør indføres i skeden med en applikator.
- Applikatoren bør rengøres med varmt vand efter hver brug.
- Hvis applikatoren er beskadiget, bør du ikke anvende den; underret producenten om det.
- For at undgå mulige bivirkninger hos din partner må du ikke bruge [særnavn] umiddelbart inden samleje eller anvende det som smøremiddel.
- Vær særligt forsigtig, hvis du bruger [særnavn] sammen med latexprodukter som f.eks. kondom eller pessar, da lægemidlet indeholder hjælpestoffer (navnlig stearater), der kan reducere disse produkters funktionalitet og dermed gøre dem mindre sikre.
- Hvis din hud omkring skeden er meget sart, skal du være forsigtig, når du indfører applikatoren.

Så meget skal du bruge

- Behandling i første uge:
Indfør indholdet af 1 fyldt applikator (= 2 g creme) ved sengetid hver anden dag (der skal gå to dage mellem hver dosis)
- Behandling i anden, tredje og fjerde uge:
Indfør indholdet af 1 fyldt applikator (= 2 g creme) ved sengetid to gange om ugen (der skal gå 3 eller 4 dage mellem hver dosis)

Du må ikke bruge [særnavn] i mere end 4 uger. Du må ikke bruge eventuelt resterende creme efter et behandlingsforløb.

[I dette afsnit indsættes teksten om brug af applikator ved indføring af cremen. Denne del af punkt 3 er ikke blevet ændret under proceduren]

[...]

[Følgende tekst indsættes efter afsnittet "Rengør applikatoren efter brug"]

Hvor længe skal du blive ved med at bruge [særnavn]?

[Særnavn] bør ikke bruges i mere end 4 uger.

Det vides ikke, om længerevarende eller gentagne behandlingsforløb vil medføre fortykkelse af livmoderslimhinden (endometriehyperplasi) og livmoderkræft (endometrie-cancer). Derfor anbefales længerevarende behandling ud over 4 uger ikke. Hvis symptomerne på vaginal atrofi (tørhed og irritation i skeden) varer ved efter 4 uger, bør andre behandlinger overvejes. Tal med lægen om det.

Hvis du oplever blødning eller pletblødning, eller hvis blødning/pletblødning fortsætter, efter at du er holdt op med at bruge [særnavn], bør du bestille en tid hos lægen. Det kan være et tegn på, at din livmoderslimhinde er fortykket.

- **Hvis du har brugt for meget [særnavn]**

Hvis du bruger for meget [særnavn] ved en enkelt lejlighed, kan der opstå bivirkninger som f.eks. kvalme. Tal med lægen eller apotekspersonalet.

- **Hvis du har glemt at bruge [særnavn]**

Du må ikke bruge en dobbeltdosis [særnavn] som erstatning for en glemt enkeltdosis. Fortsæt behandlingen som normalt.

- **Hvis du holder op med at bruge [særnavn]**

Lægen vil forklare dig, hvad der sker, når du stopper behandlingen, og fortælle dig, hvornår du skal gøre det. Lægen vil også drøfte andre behandlingsmuligheder med dig.

- **Hvis du skal opereres**

Hvis du skal opereres, skal du fortælle kirurgen, at du bruger [særnavn]. Det kan være, du bliver nødt til at holde op med at bruge [særnavn] (se pkt. 2 "Blodpropper i en vene (trombose)").

- **Punkt 4: Bivirkninger**

[Nedenstående tekst indsættes i dette afsnit, og den eksisterende tekst slettes]

Følgende sygdomme indberettes oftere hos kvinder, der får hormonerstatningsbehandling, end hos kvinder, der ikke gør:

- brystkræft
- unormal vækst af livmoderslimhinden eller kræft i livmoderen (endometriehyperplasi eller -karcinom)
- kræft i æggestokkene
- blodpropper i venerne i benene og i lungerne (venøs tromboemboli)
- hjertesygdom
- slagtilfælde
- muligt hukommelsestab, hvis hormonerstatningsbehandlingen påbegyndes efter det 65. år.

Du kan læse mere om disse bivirkninger i pkt. 2.

[Særnavn] kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Følgende kategorier anvendes til at angive bivirkningernes hyppighed:

Meget almindelig:	kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 behandlede
Almindelig:	kan forekomme hos 1 til 10 ud af 100 behandlede
Ikke almindelig:	kan forekomme hos 1 til 10 ud af 1.000 behandlede
Sjældent:	kan forekomme hos 1 til 10 ud af 10.000 behandlede
Meget sjældent:	kan forekomme hos færre end 1 ud af 10.000 behandlede

Ikke kendt:	kan ikke beregnes ud fra forhåndenværende data
-------------	--

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

Meget sjældent: allergiske reaktioner.

[Følgende sætning ændres]

Følgende bivirkninger er blevet indberettet ved brug af andre hormonerstatningsprodukter:

- Galdeblæresygdom
- Forskellige hudlidelser:
- misfarvning af huden, navnlig på ansigt og hals (graviditetspletter (kloasme))
- udslæt med røde, ømme knuder (erythema nodosum)
- udslæt med skydeskiveformede røde pletter eller sår (erythema multiforme)

Almindelig

Depression, hårtab, ledsmerter, kramper i benene, unormal blødning fra livmoderen, smerter i brysterne, ømme bryster, forstørrede bryster, brystflåd, vægtøgning eller vægttab, øget niveau af fedtstoffer (triglycerider) i blodet

Ikke almindelig

Betændelse i skeden, herunder svampeinfektion i kønsorganerne, ændret sexlyst, humørsvingninger, svimmelhed, hovedpine, migræne, angst, intolerance over for kontaktlinser, blodpropper i en vene (trombose), kvalme, oppustet mave, mavesmerter, kraftig behåring, kløe, udslæt, ødem (hævelse)

Hvis <De> <du> oplever bivirkninger, bør <De> <du> tale med <Deres> <din> læge <,> <eller>, <apotekspersonalet> <eller sygeplejersken>. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. <De> <Du> eller <Deres> <dine> pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.* Ved at indberette bivirkninger kan <De> <du> hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

[* Vedrørende trykt materiale henvises til vejledningen i den kommenterede QRD-skabelon.]

Hvis en bivirkning bliver alvorlig, bør <De> <du> tale med lægen eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel.