

### **Παράρτημα ΙΙΙ**

#### **Τροποποιήσεις σε σχετικές παραγράφους των πληροφοριών προϊόντος**

*Σημείωση:*

Οι παρούσες τροποποιήσεις στις σχετικές παραγράφους της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και των φύλλων οδηγιών χρήσης είναι αποτέλεσμα της διαδικασίας παραπομπής.

Οι πληροφορίες προϊόντος μπορούν ακόλουθως να επικαιροποιηθούν από τις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών σε συνεργασία με το κράτος μέλος αναφοράς, κατά περίπτωση, σύμφωνα με τις διαδικασίες που ορίζονται στο κεφάλαιο 4 του τίτλου ΙΙΙ της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

## A. Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

- **Παράγραφος 1 Ονομασία του φαρμακευτικού προϊόντος**

[Στην παράγραφο αυτή, η περιεκτικότητα πρέπει να εκφράζεται σε μικρογραμμάρια/g]

{(Επινοηθείσα) ονομασία περιεκτικότητα (σε μικρογραμμάρια/g)<sup>1</sup> φαρμακοτεχνική μορφή}

[...]

- **Παράγραφος 4.1 - Θεραπευτικές ενδείξεις**

[Όλες οι προτάσεις της συγκεκριμένης παραγράφου πρέπει να διαγραφούν και να προστεθεί το ακόλουθο κείμενο]

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

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

- **Παράγραφος 4.2 – Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

[Πρέπει να εισαχθεί τα παρακάτω κείμενο το οποίο θα αντικαταστήσει το υπάρχον κείμενο αυτής της παραγράφου]

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

Οδός χορήγησης:

κρέμα για κολπική χρήση

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

Μετά από κάθε χρήση, πρέπει να πλένετε τη συσκευή με ζεστό νερό.

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

Για την αποφυγή πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών στον σύντροφο, το [επινοηθείσα ονομασία] δεν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως πριν τη σεξουαλική επαφή ή ως λιπαντικό.

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

**Αρχική δόση:** Πριν από την κατάκλιση, εισάγετε στον κόλπο τη συσκευή εφαρμογής μίας δόσης (= 2 g κρέμας). Η κρέμα πρέπει να εφαρμόζεται κάθε δεύτερη μέρα, ήτοι ανά 48 ώρες, επί μία εβδομάδα.

**Δόση συντήρησης για 2 έως 4 εβδομάδες:** Πριν από την κατάκλιση, εισάγετε στον κόλπο τη συσκευή εφαρμογής μίας δόσης (= 2 g κρέμας) δύο φορές την εβδομάδα.

Το [επινοηθείσα ονομασία] πρέπει να χρησιμοποιείται για ένα μόνο κύκλο θεραπείας διάρκειας έως 4 εβδομάδων.

<sup>1</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/compilation-quality-review-documents-decisions-stylistic-matters-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/compilation-quality-review-documents-decisions-stylistic-matters-product-information_en.pdf)

Η ασφάλεια του ενδομητρίου μετά από παρατεταμένους και επαναλαμβανόμενους κύκλους θεραπείας δεν είναι γνωστή. Δεδομένου ότι κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το [επινοηθείσα ονομασία] υπάρχει συστηματική έκθεση, συνιστάται η διάρκεια της θεραπείας να μην υπερβαίνει τις 4 εβδομάδες. Όταν το [επινοηθείσα ονομασία] χρησιμοποιείται για 4 εβδομάδες ή λιγότερο, δεν απαιτείται προσθήκη προγεσταγόνου. Εάν τα συμπτώματα επιμένουν μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας, πρέπει να εξεταστεί η δυνατότητα εναλλακτικής θεραπείας.

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

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

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

### **Παιδιατρικός πληθυσμός**

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

#### **• Παράγραφος 4.3 – Αντενδείξεις**

*[Πρέπει να εισαχθεί τα παρακάτω κείμενο το οποίο θα αντικαταστήσει το υπάρχον κείμενο αυτής της παραγράφου]*

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

- Διαγνωσμένος καρκίνος του μαστού, ιστορικό καρκίνου του μαστού ή υποψία καρκίνου του μαστού
- Οιστρογονοεξαρτώμενοι κακοήθεις όγκοι ή υποψία ύπαρξής τους (π.χ. καρκίνος του ενδομητρίου)
- Αδιάγνωστη κολπική αιμορραγία
- Υπερπλασία του ενδομητρίου που δεν έχει αντιμετωπισθεί θεραπευτικά
- Ιστορικό φλεβικής θρομβοεμβολής ή ενεργός φλεβική θρομβοεμβολή (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή)
- Γνωστές θρομβοφιλικές διαταραχές (π.χ. ανεπάρκεια πρωτεΐνης C, πρωτεΐνης S, ή αντιθρομβίνης, βλ. παράγραφο 4.4)
- Ενεργός ή πρόσφατη αρτηριακή θρομβοεμβολική νόσος (π.χ. στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου)
- Οξεία ηπατοπάθεια ή ιστορικό ηπατοπάθειας, εφόσον τα αποτελέσματα από τις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας δεν έχουν επανέλθει σε φυσιολογικά επίπεδα
- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- Πορφυρία.

#### **• Παράγραφος 4.4 - Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

*[Πρέπει να εισαχθεί τα παρακάτω κείμενο το οποίο θα αντικαταστήσει το υπάρχον κείμενο αυτής της παραγράφου]*

Σε ό,τι αφορά την αντιμετώπιση των μετεμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων, θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης πρέπει να χορηγείται μόνο για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων που επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα ζωής. Σε κάθε περίπτωση, οι κίνδυνοι και τα οφέλη της θεραπείας πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά τουλάχιστον μία φορά ετησίως και η χρήση θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης θα πρέπει να συνεχίζεται μόνο εφόσον τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων.

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

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το [επινοηθείσα ονομασία], παρατηρείται αύξηση των επιπέδων οιστραδιόλης στο πλάσμα μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών πάνω από τα φυσιολογικά επίπεδα.

Συνεπώς, για λόγους ασφαλείας η μέγιστη διάρκεια της θεραπείας περιορίζεται σε 4 εβδομάδες. Απαιτείται επαγρύπνηση για πιθανές συστηματικές επιδράσεις.

#### Ιατρική εξέταση/επανεξέταση

Πριν από την έναρξη ή επανεκκίνηση της ορμονικής θεραπείας, πρέπει να λαμβάνεται ολοκληρωμένο ατομικό και οικογενειακό ιατρικό ιστορικό. Η σωματική εξέταση (που περιλαμβάνει την πύελο και τους μαστούς) θα πρέπει να καθοδηγείται από το ιστορικό αυτό, καθώς και από τις αντενδείξεις και τις προειδοποιήσεις ως προς τη χρήση. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνιστάται να πραγματοποιούνται περιοδικοί επανέλεγχοι, των οποίων η συχνότητα και η φύση προσαρμόζονται στις ιδιαιτερότητες της κάθε γυναίκας. Οι γυναίκες πρέπει να ενθαρρύνονται να αναφέρουν στον γιατρό ή στον νοσηλευτή τους οποιοσδήποτε αλλαγές παρατηρούν στους μαστούς τους. Οι παρακλινικές εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένων αυτών που διενεργούνται με κατάλληλα εργαλεία απεικόνισης, π.χ. μαστογραφία, πρέπει να διενεργούνται σύμφωνα με τις ισχύουσες αποδεκτές πρακτικές ελέγχου, τροποποιούμενες ανάλογα με τις κλινικές ανάγκες του ατόμου.

#### Καταστάσεις που χρήζουν επίβλεψης

Εάν συντρέχει οποιαδήποτε από τις παρακάτω καταστάσεις, είχε εκδηλωθεί στο παρελθόν ή/και είχε επιδεινωθεί κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης ή προηγούμενης ορμονοθεραπείας, η ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι αυτές οι καταστάσεις ενδέχεται να υποτροπιάσουν ή να επιδεινωθούν κατά τη διάρκεια θεραπείας με οιστρογόνα, ιδίως οι ακόλουθες:

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

- Ωτοσκλήρυνση

#### Λόγοι άμεσης διακοπής της θεραπείας

Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται εάν εντοπιστεί αντένδειξη, καθώς και στις παρακάτω καταστάσεις:

- Ίκτερος ή επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας
- Σημαντική αύξηση της αρτηριακής πίεσης
- Πρωτοεμφανιζόμενη κεφαλαλγία τύπου ημικρανίας
- Κύηση

#### Υπερπλασία και καρκίνωμα του ενδομητρίου

Σε γυναίκες με ανέπαφη μήτρα ο κίνδυνος υπερπλασίας και καρκινώματος του ενδομητρίου είναι αυξημένος όταν χορηγείται μονοθεραπεία με οιστρογόνα για παρατεταμένο χρονικό διάστημα. Η αναφερθείσα αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου σε χρήστριες μονοθεραπείας με συστηματικά σκευάσματα οιστρογόνου είναι 2 έως 12 φορές υψηλότερη σε σύγκριση με τις μη χρήστριες, ανάλογα με τη διάρκεια της θεραπείας και τη δόση των οιστρογόνων. Μετά τη διακοπή της θεραπείας, ο κίνδυνος παραμένει υψηλός για τουλάχιστον 10 έτη.

Οι εκτιμήσεις κινδύνου διαμορφώθηκαν με βάση τη συστηματική έκθεση (θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης). Η ασφάλεια του ενδομητρίου μετά από παρατεταμένους και επαναλαμβανόμενους κύκλους θεραπείας με το [επινοηθείσα ονομασία] δεν έχει διερευνηθεί σε κλινικές μελέτες και, συνεπώς, δεν είναι γνωστή. Δεδομένου ότι κατά τη διάρκεια της θεραπείας με [επινοηθείσα ονομασία] υπάρχει συστηματική έκθεση, δεν συνιστάται η παράταση της θεραπείας πέραν της μέγιστης διάρκειας του εφάπαξ κύκλου θεραπείας των 4 εβδομάδων (βλ. παράγραφο 4.2).

Εάν παρατηρηθεί αιμορραγία ή κηλίδες αίματος οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ή εφόσον αυτό συνεχίζεται μετά τη θεραπεία, πρέπει να διερευνηθεί η αιτιολογία, ακόμη και με βιοψία του ενδομητρίου, προκειμένου να αποκλειστεί τυχόν κακοήθεια του ενδομητρίου.

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

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

#### Καρκίνος του μαστού

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

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

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

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

#### Καρκίνος των ωοθηκών

Ο καρκίνος των ωοθηκών είναι πολύ πιο σπάνιος από τον καρκίνο του μαστού.

Επιδημιολογικά στοιχεία από μια μετα-ανάλυση μεγάλης κλίμακας καταδεικνύουν ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο σε γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης μόνο με οιστρογόνα ή συνδυασμό οιστρογόνων-προγεσταγόνων. Ο κίνδυνος αυτός είναι εμφανής εντός 5 ετών χρήσης, ενώ μειώνεται με την πάροδο του χρόνου μετά τη διακοπή της χρήσης.

Ορισμένες άλλες μελέτες, συμπεριλαμβανομένης της δοκιμής WHI, υποδεικνύουν ότι η χρήση συνδυασμένων θεραπειών ορμονικής υποκατάστασης ενδέχεται να σχετίζεται με παρόμοιο ή ελαφρώς μικρότερο κίνδυνο (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Φλεβική θρομβοεμβολή

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

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

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

Όπως συμβαίνει με όλους τους μετεγχειρητικούς ασθενείς, για την πρόληψη φλεβικής θρομβοεμβολής μετά από χειρουργική επέμβαση πρέπει να λαμβάνονται προφυλακτικά μέτρα. Εάν μετά από εκλεκτικές χειρουργικές επεμβάσεις αναμένεται παρατεταμένη ακινησία, συνιστάται η διακοπή της θεραπείας με το [επινοηθείσα ονομασία]. Στις γυναίκες που δεν έχουν ατομικό ιστορικό φλεβικής θρομβοεμβολής αλλά έχουν συγγενή πρώτου βαθμού με ιστορικό θρόμβωσης σε νεαρή ηλικία, μπορεί να προταθεί ο προληπτικός έλεγχος μετά από προσεκτική συμβουλευτική ως προς τους περιορισμούς του (μόνο ένα μέρος των θρομβοφιλικών ανωμαλιών αναγνωρίζονται με τον προληπτικό έλεγχο).

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

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

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

### Στεφανιαία νόσος

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

Με βάση στοιχεία από τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές δεν διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος στεφανιαίας νόσου κατά τη μονοθεραπεία με οιστρογόνα σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε υστερεκτομή.

### Ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

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

### Λοιπές παθήσεις

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

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

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

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

### **Τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Η ενδοκολπική συσκευή εφαρμογής ενδέχεται να προκαλέσει ήσσονος σημασίας τοπικό τραυματισμό, ιδίως σε γυναίκες με σοβαρή ατροφία του κόλπου.

Έκδοχα: βενζυλική αλκοόλη και κετυλοστεαρυλική αλκοόλη

*[Μόνο για τα προϊόντα Montavit πρέπει να χρησιμοποιηθεί η ακόλουθη πρόταση, αντί της προηγούμενης]*

Έκδοχα: βενζυλική αλκοόλη, κετυλοστεαρυλική αλκοόλη και προπυλενογλυκόλη

Το φάρμακο αυτό περιέχει [ποσότητα σε mg] βενζυλικής αλκοόλης ανά χορηγούμενη δόση. Η βενζυλική αλκοόλη ενδέχεται να προκαλέσει ήπιο τοπικό ερεθισμό.

Αυτό το φάρμακο περιέχει κετυλοστεαρυλική αλκοόλη, η οποία μπορεί να προκαλέσει τοπικό ερεθισμό του δέρματος (όπως για παράδειγμα δερματίτιδα εξ επαφής).

*[Για τα προϊόντα Montavit πρέπει να προστεθεί επίσης η δήλωση]*

Το φάρμακο αυτό περιέχει [ποσότητα σε mg] προπυλενογλυκόλης ανά χορηγούμενη δόση

- **Παράγραφος 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

*[Πρέπει να εισαχθεί τα παρακάτω κείμενο το οποίο θα αντικαταστήσει το υπάρχον κείμενο αυτής της παραγράφου]*

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

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

Η ριτοναβίρη και η νελφίναβιρη, αν και είναι γνωστές ως ισχυροί αναστολείς, εμφανίζουν αντιθέτως επαγωγικές ιδιότητες όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με στεροειδείς ορμόνες. Τα φυτικά παρασκευάσματα που περιέχουν λειχηνόχορτο (υπερικών το διάτρητον, St John's wort) ενδέχεται να επάγουν τον μεταβολισμό οιστρογόνων.

Από κλινικής άποψης, ο αυξημένος μεταβολισμός των οιστρογόνων μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη δραστηριότητα και σε μεταβολές της αιμορραγικής εικόνας της μήτρας.

Με την κολπική χορήγηση, αποφεύγονται οι επιδράσεις της πρώτης δόσους στο ήπαρ και, συνεπώς, οι επαγωγείς ενζύμων ενδέχεται να επηρεάζουν λιγότερο τα κολπικώς χορηγούμενα οιστρογόνα από ό,τι τις από του στόματος χορηγούμενες ορμόνες.

- **Παράγραφος 4.6 – Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

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

#### **Κύηση**

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



## Γαλουχία

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

- **Παράγραφος 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

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

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

- **Παράγραφος 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

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

### **Εμπειρία μετά τη θέση σε κυκλοφορία**

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

Κατηγορία/οργανικό σύστημα (MedDRA)	Όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$ )	Πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ )
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Παροδικός, ήπιος τοπικός ερεθισμός (π.χ. κνησμός, αίσθημα καύσου). Ελαφρές εκκρίσεις	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας στο δέρμα (αλλεργικό έκζεμα εξ επαφής)

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

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

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

### **Άλλοι κίνδυνοι**

Σε ό,τι αφορά τη θεραπεία με οιστρογόνο/προγεσταγόνο έχουν αναφερθεί και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες.

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

### **Κίνδυνος καρκίνου του μαστού**

- Σε γυναίκες που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού οιστρογόνου-προγεσταγόνου για χρονικό διάστημα άνω των 5 ετών, παρατηρήθηκε έως και διπλάσιος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού.

- Ο κίνδυνος για τις χρήστριες θεραπείας μόνο με οιστρογόνα είναι σημαντικά μικρότερος σε σύγκριση με τον κίνδυνο για τις χρήστριες συνδυασμών οιστρογόνου-προγεσταγόνου.
- Το επίπεδο κινδύνου εξαρτάται από τη διάρκεια της χρήσης (βλ. παράγραφο 4.4).
- Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μεγαλύτερης τυχαιοποιημένης δοκιμής με εικονικό φάρμακο (μελέτη WHI) και της μεγαλύτερης επιδημιολογικής μελέτης (MWS).

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

Ηλικία (έτη)	Πρόσθετα περιστατικά ανά 1000 χρήστριες θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης για χρονικό διάστημα 5 ετών*	Αναλογία κινδύνου*	Πρόσθετα περιστατικά ανά 1000 χρήστριες θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης για χρονικό διάστημα 5 ετών* (ΔΕ 95%)
<b>HRT μόνο με οιστρογόνο</b>			
50 – 65	9 – 12	1,2	1 – 2 (0 – 3)
<b>Συνδυασμός οιστρογόνου-προγεσταγόνου</b>			
50 – 65	9 – 12	1,7	6 (5 – 7)

\* Υπολογιζόμενο με βάση την αρχική συχνότητα εμφάνισης σε αναπτυγμένες χώρες.  
 # Συνολικό ποσοστό κινδύνου. Η αναλογία κινδύνου δεν είναι σταθερή αλλά αυξάνεται όσο μεγαλώνει η διάρκεια χρήσης  
 Σημείωση: Επειδή το ιστορικό της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου του μαστού διαφέρει μεταξύ των χωρών της ΕΕ, ο αριθμός των πρόσθετων περιστατικών καρκίνου του μαστού αλλάζει αναλογικά.

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

Ηλικία (έτη)	Συχνότητα εμφάνισης ανά 1000 γυναίκες στο σκέλος εικονικού φαρμάκου σε χρονικό διάστημα 5 ετών	Αναλογία κινδύνου και ΔΕ 95%	Πρόσθετα περιστατικά ανά 1000 χρήστριες θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης για χρονικό διάστημα 5 ετών (ΔΕ 95%)
<b>Μονοθεραπεία με συζευγμένο οιστρογόνο αλόγου (CEE)</b>			
50 – 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
<b>Συνδυασμένη θεραπεία υποκατάστασης οιστρογόνου-προγεσταγόνου (συζευγμένα οιστρογόνα ιπποειδών) και οξική μεδροξυπρογεστερόνη*</b>			
50 – 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

\*Μελέτη WHI σε γυναίκες χωρίς μήτρα, όπου δεν παρατηρήθηκε αύξηση του κινδύνου για καρκίνο του μαστού.  
 # Όταν η ανάλυση περιορίστηκε σε γυναίκες που δεν είχαν λάβει θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης πριν από τη μελέτη, δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος κατά τη διάρκεια των πρώτων 5 ετών της θεραπείας: μετά από 5 έτη ο κίνδυνος ήταν υψηλότερος συγκριτικά με τις γυναίκες που δεν λάμβαναν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης.

### Υπερπλασία και καρκίνωμα του ενδομητρίου

#### Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με μήτρα

Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου είναι περίπου 5 γυναίκες ανά 1000 με μήτρα οι οποίες δεν χρησιμοποιούν HRT. Ανάλογα με τη διάρκεια της χρήσης και τη θεραπευτική δόση μόνο του οιστρογόνου, η αύξηση του κινδύνου για καρκίνο του ενδομητρίου σε επιδημιολογικές μελέτες

κυμαίνεται από 5 έως 55 επιπλέον διαγνωσμένα περιστατικά ανά 1000 γυναίκες ηλικίας μεταξύ 50 και 65 ετών.

#### Καρκίνος των ωοθηκών

Η χρήση θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης μόνο με οιστρογόνο ή με συνδυασμό οιστρογόνου-προγεσταγόνου έχει συσχετιστεί με ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο διάγνωσης καρκίνου των ωοθηκών (βλ. παράγραφο 4.4).

Μια μετα-ανάλυση από 52 επιδημιολογικές μελέτες κατέδειξε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών σε γυναίκες στις οποίες χορηγείται θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης σε σύγκριση με τις γυναίκες στις οποίες δεν χορηγήθηκε ποτέ θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (αναλογία κινδύνου (ΑΚ) 1,43, 95% ΔΕ 1,31-1,56). Η χρήση θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης (HRT) για 5 έτη σε γυναίκες ηλικίας 50 έως 54 ετών αντιστοιχεί σε περίπου 1 πρόσθετο περιστατικό ανά 2.000 ασθενείς. Για τις γυναίκες ηλικίας 50 έως 54 ετών που δεν λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, περίπου 2 στις 2.000 γυναίκες θα διαγνωστούν με καρκίνο των ωοθηκών σε χρονικό διάστημα 5 ετών.

#### Κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής

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

#### **Μελέτες WHI – Πρόσθετος κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής μετά από 5ετή χρήση**

<b>Ηλικία (έτη)</b>	<b>Συχνότητα εμφάνισης ανά 1000 γυναίκες βραχίονας εικονικού φαρμάκου διάρκειας 5 ετών</b>	<b>Αναλογία κινδύνου και ΔΕ 95%</b>	<b>Πρόσθετα περιστατικά ανά 1.000 χρήστριες</b>
<b>Πόσιμη θεραπεία μόνο με οιστρογόνα*</b>			
50 – 79	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (-3 – 10)
<b>Πόσιμη θεραπεία συνδυασμού οιστρογόνου-προγεσταγόνου</b>			
50 – 79	4	2,3 (1,2 - 4,3)	5 (1 – 13)

*\*Μελέτη σε γυναίκες χωρίς μήτρα*

#### Κίνδυνος στεφανιαίας νόσου

Ο κίνδυνος στεφανιαίας νόσου είναι ελαφρώς αυξημένος σε γυναίκες άνω των 60 ετών οι οποίες λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης με συνδυασμό οιστρογόνου-προγεσταγόνου (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Κίνδυνος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου

Η θεραπεία μόνο με οιστρογόνο και η θεραπεία με οιστρογόνο-προγεσταγόνο συσχετίζεται με σχετικό κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου αυξημένο κατά έως και 1,5 φορές. Ο κίνδυνος αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου δεν αυξάνεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης.

Ο εν λόγω σχετικός κίνδυνος δεν εξαρτάται από την ηλικία ή τη διάρκεια χρήσης, αλλά καθώς ο αρχικός κίνδυνος εξαρτάται σε σημαντικό βαθμό από την ηλικία, ο συνολικός κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου

σε γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης αυξάνεται με την ηλικία (βλ. παράγραφο 4.4).

#### **Συνδυασμένες μελέτες WHI – Πρόσθετος κίνδυνος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου\* μετά από 5ετή χρήση**

<b>Ηλικία (έτη)</b>	<b>Συχνότητα εμφάνισης ανά 1000 γυναίκες βραχίονας εικονικού φαρμάκου 5 έτη</b>	<b>Αναλογία κινδύνου και ΔΕ 95%</b>	<b>Πρόσθετα περιστατικά ανά 1.000 χρήστριες σε διάστημα 5 ετών</b>
50 – 59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1 –5)

*\*Δεν έγινε διάκριση μεταξύ ισχαιμικών και αιμορραγικών εγκεφαλικών επεισοδίων.*

#### **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών**

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

*[\*Για το έντυπο υλικό, ανατρέξτε στην καθοδήγηση του επισημασμένου προτύπου της επιτροπής ελέγχου ποιότητας των εγγράφων (QRD).]*

- **Παράγραφος 4.9 Υπερδοσολογία**

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

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

- **Παράγραφος 5.1 – Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

[...]

*[Το ακόλουθο κείμενο πρέπει να προστεθεί στη συγκεκριμένη παράγραφο.]*

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

Τα κολπικά χορηγούμενα οιστρογόνα ανακουφίζουν από τα συμπτώματα της ατροφίας του κόλπου σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που οφείλεται σε ανεπάρκεια οιστρογόνων.

Ανακούφιση από τα κολπικά συμπτώματα επιτεύχθηκε κατά τις 4 πρώτες εβδομάδες θεραπείας.

- **Παράγραφος 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

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

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

Μετά από τη χορήγηση μίας δόσης 2 g [επινοηθείσα ονομασία], που ισοδυναμεί με 200 mcg E2, παρατηρήθηκαν οι ακόλουθες τιμές:  $AUC_{0-36} = 1285,2 \text{ pg/ml}\cdot\text{h}$  και  $C_{\max} = 103,5 \text{ pg/ml}$ . Η γεωμετρική μέση διάρκεια ημιζωής της E2 ήταν 5,05 ώρες, με υψηλή διακύμανση μεταξύ των υποκειμένων.

Στη μελέτη πολλαπλών δόσεων διάρκειας τεσσάρων εβδομάδων, η μέση συγκέντρωση της οιστραδιόλης στον ορό κατά την έναρξη της μελέτης και η ελάχιστη συγκέντρωση (περίπου 36 ώρες μετά την τελευταία χορήγηση του υπό μελέτη φαρμάκου) ήταν 6,4 pg/ml και 15,1pg/ml αντίστοιχα. Στη μελέτη αυτή δεν μετρήθηκαν τα επίπεδα της  $C_{\max}$ .

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

- **Παράγραφος 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

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

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

## **B. Επισήμανση**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ (ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ) ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

{ΜΟΡΦΗ/ΕΙΔΟΣ}

### **1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

{(Επινοηθείσα) ονομασία περιεκτικότητα (σε μικρογραμμάρια/g) φαρμακοτεχνική μορφή}

{Δραστική(-ες) ουσία(-ες)}

[...]

**Κείμενο που πρέπει να αναγράφεται στην εξωτερική συσκευασία**

### **7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

*[Το ακόλουθο κείμενο πρέπει να προστεθεί σε πλαίσιο στη συγκεκριμένη παράγραφο]*

Χρησιμοποιείτε μόνο για 4 εβδομάδες το μέγιστο

[...]

**Κείμενο που πρέπει να αναγράφεται στην εσωτερική (στοιχειώδη) συσκευασία**

### **5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

*[Το ακόλουθο κείμενο πρέπει να προστεθεί σε πλαίσιο στη συγκεκριμένη παράγραφο]*

Χρησιμοποιείτε μόνο για 4 εβδομάδες το μέγιστο

## Γ. Φύλλο οδηγιών χρήσης

- **Τμήμα 1: Τι είναι το [επινοηθείσα ονομασία] και ποια είναι η χρήση του**

[Το ακόλουθο κείμενο πρέπει να προστεθεί στη συγκεκριμένη παράγραφο]

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

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

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

- **Τμήμα 2: Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το [επινοηθείσα ονομασία]**

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

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το [επινοηθείσα ονομασία], παρατηρείται αύξηση των επιπέδων οιστραδιόλης στο πλάσμα μετεμμηνόπαυσιακών γυναικών πάνω από τα φυσιολογικά επίπεδα. Συνεπώς, για λόγους ασφαλείας, το [επινοηθείσα ονομασία] δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για περισσότερες από 4 εβδομάδες.

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

### Ιατρικό ιστορικό και τακτικοί έλεγχοι

Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης ενέχει κινδύνους, οι οποίοι θα πρέπει να ληφθούν υπόψη όταν θα αποφασίσετε εάν θα ξεκινήσετε ή θα συνεχίσετε τη θεραπεία με το [επινοηθείσα ονομασία].

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

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

- **Μην χρησιμοποιείτε το [επινοηθείσα ονομασία] σε περίπτωση που**

ισχύει κάποιο από τα ακόλουθα: εάν δεν είστε βέβαιη για οποιοδήποτε από τα παρακάτω σημεία, απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού πάρετε το [επινοηθείσα ονομασία].

Μην χρησιμοποιείτε το [επινοηθείσα ονομασία]

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στην οιστραδιόλη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του [επινοηθείσα ονομασία] (παρατίθενται στην παράγραφο 6 Λοιπές πληροφορίες)
- εάν πάσχετε ή έχετε ιστορικό καρκίνου του μαστού, ή εάν υπάρχει υποψία καρκίνου του μαστού



- εάν πάσχετε ή έχετε ιστορικό καρκίνου ευαίσθητου στα οιστρογόνα, όπως καρκίνος του εσωτερικού της μήτρας (ενδομήτριο), ή σε περίπτωση υποψίας τέτοιου καρκίνου
- εάν εμφανίζετε ανεξήγητη κοιλιακή αιμορραγία
- εάν πάσχετε από υπερβολική πάχυνση του εσωτερικού της μήτρας (υπερπλασία του ενδομητρίου) η οποία δεν αντιμετωπίζεται θεραπευτικά
- εάν πάσχετε ή έχετε ιστορικό σχηματισμού θρόμβων αίματος στις φλέβες σας (θρόμβωση), όπως στα πόδια (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση) ή τους πνεύμονες (πνευμονική εμβολή)
- εάν πάσχετε από διαταραχές οι οποίες επηρεάζουν την πήξη του αίματος (για παράδειγμα ανεπάρκεια πρωτεΐνης C, πρωτεΐνης S ή αντιθρομβίνης)
- εάν πάσχετε ή έχετε ιστορικό νόσου προκληθείσας από θρόμβους αίματος στις αρτηρίες, όπως καρδιακή προσβολή, εγκεφαλικό επεισόδιο ή στηθάγχη
- εάν πάσχετε ή έχετε ιστορικό ηπατοπάθειας και τα αποτελέσματα από τις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας δεν είναι φυσιολογικά
- εάν πάσχετε από ένα σπάνιο αιματολογικό πρόβλημα που ονομάζεται «πορφυρία», το οποίο περνάει από γενιά σε γενιά (κληρονομικό).

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

- ο **Πότε πρέπει να λαμβάνετε ειδικές προφυλάξεις με το [επινοηθείσα ονομασία]**

Πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε εμφανίσει ποτέ κάποιο από τα παρακάτω προβλήματα, καθώς αυτά ενδέχεται να επανεμφανιστούν ή να επιδεινωθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το < επινοηθείσα ονομασία >. Εάν ισχύει αυτό, θα πρέπει να επισκέπτεστε τον γιατρό σας πιο συχνά για επανέλεγχο:

- ινομώματα μέσα στη μήτρα σας
- ανάπτυξη του εσωτερικού τοιχώματος της μήτρας έξω από τη μήτρα (ενδομητρίωση) ή ιστορικό υπερβολικής ανάπτυξης του εσωτερικού τοιχώματος της μήτρας (υπερπλασία του ενδομητρίου)
- αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης θρόμβων αίματος (βλ. «Θρόμβοι αίματος σε φλέβα (θρόμβωση)»)
- αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου ευαίσθητου στα οιστρογόνα (όπως εάν έχετε μητέρα, αδερφή ή γιαγιά που εμφάνισαν καρκίνο του μαστού)
- υψηλή αρτηριακή πίεση
- ηπατική διαταραχή, όπως καλοήθης ηπατικός όγκος
- διαβήτης
- χολόλιθοι
- ημικρανία ή σοβαρές κεφαλαλγίες
- νόσος του ανοσοποιητικού συστήματος που επηρεάζει πολλά όργανα του οργανισμού (συστημικός ερυθηματώδης λύκος, ΣΕΛ)
- επιληψία

- άσθμα
- νόσος που επηρεάζει το τύμπανο και την ακοή (ωτοσκλήρυνση)
- υψηλά επίπεδα λιπιδίων στο αίμα σας (τριγλυκερίδια)
- κατακράτηση υγρών λόγω καρδιακών ή νεφρικών προβλημάτων.
  - ο **Διακόψτε τη χρήση του [επινοηθείσα ονομασία] και απευθυνθείτε αμέσως σε γιατρό**

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

- οποιαδήποτε από τις παθήσεις που αναφέρονται στην παράγραφο «ΜΗΝ χρησιμοποιήσετε το [επινοηθείσα ονομασία]»
- κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού τμήματος των ματιών (ίκτερος) διότι μπορεί να αποτελούν ενδείξεις ηπατικής νόσου
- μεγάλη αύξηση της αρτηριακής πίεσης (με συμπτώματα όπως κεφαλαλγία, κόπωση, ζάλη)
- κεφαλαλγίες τύπου ημικρανίας, παρατηρούμενες για πρώτη φορά
- εάν μείνετε έγκυος
- εάν παρατηρήσετε σημάδια θρόμβου αίματος, όπως:
  - επώδυνο οίδημα και ερυθρότητα των κάτω άκρων
  - αιφνίδιος πόνος στον θώρακα
  - δυσκολία στην αναπνοή.

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

### **Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης και καρκίνος**

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

Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης μόνο με οιστρογόνα αυξάνει τον κίνδυνο υπερβολικής πάχυνσης του εσωτερικού τοιχώματος της μήτρας (υπερπλασία του ενδομητρίου) και καρκίνου του εσωτερικού τοιχώματος της μήτρας (καρκίνος του ενδομητρίου).

Όταν η θεραπεία με [επινοηθείσα ονομασία] χορηγείται για διάστημα 4 εβδομάδων ή λιγότερο, δεν απαιτείται προσθήκη προγεσταγόνου. Ωστόσο, όταν το [επινοηθείσα ονομασία] λαμβάνεται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα από το συνιστώμενο, ο κίνδυνος υπερβολικής πάχυνσης του εσωτερικού τοιχώματος της μήτρας δεν είναι γνωστός.

Σε περίπτωση αιμορραγίας ή εμφάνισης κηλίδων αίματος, ή εάν η αιμορραγία συνεχίσει ακόμα και μετά τη διακοπή της θεραπείας με το [επινοηθείσα ονομασία], πρέπει να επισκεφθείτε τον γιατρό σας. Μπορεί να είναι ένδειξη ότι το ενδομήτριά σας έχει γίνει πιο παχύ.

### **Καρκίνος του μαστού**

Τα στοιχεία υποδεικνύουν ότι η λήψη θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης με συνδυασμό οιστρογόνου-προγεστανόνου, ενδεχομένως και θεραπείας μόνο με οιστρογόνο, αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Ο πρόσθετος κίνδυνος εξαρτάται από το χρονικό διάστημα λήψης της θεραπείας ορμονικής

υποκατάστασης. Ο κίνδυνος αυτός καθίσταται σαφής μέσα σε λίγα χρόνια. Ωστόσο, λίγα χρόνια (5 κατά το μέγιστο) μετά τη διακοπή της θεραπείας ο κίνδυνος επανέρχεται στα κανονικά επίπεδα.

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

### Σύγκριση

Στις γυναίκες ηλικίας 50 έως 79 ετών που δεν λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, κατά μέσο όρο 9 έως 17 στις 1000 θα διαγνωσθούν με καρκίνο του μαστού σε διάστημα 5 ετών. Στις γυναίκες ηλικίας 50 έως 79 ετών που λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης με συνδυασμό οιστρογόνου-προγεσταγόνου επί 5 έτη, τα συμβάματα θα ανέλθουν σε 13 έως 23 στα 1000 (ήτοι 4 έως 6 πρόσθετα περιστατικά).

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

- πτυχώσεις ή βαθουλώματα στο δέρμα
- αλλαγές στις θηλές
- ορατές ή ψηλαφητές μάζες.

Επίσης, συνιστάται να συμμετέχετε σε προγράμματα προληπτικού ελέγχου μέσω μαστογραφίας όποτε σας προσφέρονται. Για τον προληπτικό έλεγχο μαστογραφίας, είναι σημαντικό να ενημερώνετε τον νοσηλευτή/επαγγελματία υγείας που θα αναλάβει τη λήψη της ακτινογραφίας ότι λαμβάνετε θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, καθώς η εν λόγω φαρμακευτική αγωγή ενδέχεται να αυξήσει την πυκνότητα των μαστών σας, γεγονός που μπορεί να επηρεάσει το αποτέλεσμα της μαστογραφίας. Στα σημεία όπου η πυκνότητα των μαστών είναι έντονη, η μαστογραφία ενδέχεται να μην μπορεί να ανιχνεύσει όλες τις μάζες.

### Καρκίνος των ωοθηκών

Ο καρκίνος των ωοθηκών είναι σπάνιος - πολύ πιο σπάνιος από τον καρκίνο του μαστού. Η θεραπεία HRT μόνο με οιστρογόνα ή με συνδυασμό οιστρογόνων-προγεσταγόνων έχει συσχετιστεί με ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών.

Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία. Για παράδειγμα, σε γυναίκες ηλικίας 50 έως 54 ετών που δεν λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, περίπου 2 στις 2.000 γυναίκες θα διαγνωστούν με καρκίνο των ωοθηκών σε χρονικό διάστημα 5 ετών. Σε γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης για 5 έτη, θα εκδηλωθούν περίπου 3 περιστατικά ανά 2.000 ασθενείς (ήτοι περίπου 1 πρόσθετο περιστατικό).

### **Επίδραση της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης στην καρδιά και στο κυκλοφορικό σύστημα**

#### **Θρόμβοι αίματος σε φλέβα (θρόμβωση)**

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

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

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

- δεν μπορείτε να περπατήσετε για μεγάλο χρονικό διάστημα λόγω μείζονος εγχείρησης, τραυματισμού ή ασθένειας (βλ. επίσης παράγραφο 3, «Εάν χρειάζεται να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση»)
- είστε εξαιρετικά υπέρβαρη (ΔΜΣ >30 kg/m<sup>2</sup>)
- έχετε κάποιο πρόβλημα στην πήξη του αίματος που χρήζει μακροχρόνιας θεραπείας με φάρμακο για την πρόληψη δημιουργίας θρόμβων αίματος
- εάν κάποιος στενός συγγενής σας εμφάνισε θρόμβωση στα κάτω άκρα, στον πνεύμονα ή σε άλλο όργανο
- εάν πάσχετε από συστηματικό ερυθματώδη λύκο (ΣΕΛ)
- εάν πάσχετε από καρκίνο.

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

#### *Σύγκριση*

Για τις γυναίκες που δεν λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, υπολογίζεται ότι κατά μέσο όρο 4 έως 7 στις 1.000 γυναίκες που διανύουν τη δεκαετία των 50 αναμένεται να εμφανίσουν θρόμβο αίματος σε φλέβα εντός περιόδου 5 ετών.

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

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

#### **Καρδιακή νόσος (καρδιακή προσβολή)**

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

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

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

#### **Εγκεφαλικό επεισόδιο**

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

## Σύγκριση

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

## **Λοιπές παθήσεις**

Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης δεν προλαμβάνει την απώλεια μνήμης. Κάποια στοιχεία δείχνουν ότι ο κίνδυνος απώλειας μνήμης είναι υψηλότερος στις γυναίκες που ξεκινούν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης μετά την ηλικία των 65 ετών. Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.

## **Τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Η ενδοκολπική συσκευή εφαρμογής ενδέχεται να προκαλέσει ήσσονος σημασίας τοπικό τραυματισμό.

## **Παιδιά και έφηβοι**

Το [επινοηθείσα ονομασία] δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους.

### ο **Άλλα φάρμακα και [επινοηθείσα ονομασία]**

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

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων που δίνονται χωρίς συνταγή, των φαρμάκων φυτικής προέλευσης και άλλων φυσικών προϊόντων.

Ορισμένα φάρμακα ενδέχεται να αλληλεπιδράσουν με το [επινοηθείσα ονομασία], με αποτέλεσμα την πρόκληση μη φυσιολογικής αιμορραγίας. Σε αυτά τα φάρμακα περιλαμβάνονται τα ακόλουθα:

- Φάρμακα για την επιληψία (π.χ. βαρβιτουρικά, φαινυτοΐνη και καρβαμαζεπίνη)
- Φάρμακα για τη φυματίωση (π.χ. ριφαμπικίνη και ριφαμπουτίνη)
- Φάρμακα για τη θεραπεία της λοίμωξης από HIV (π.χ. νεβιραπίνη, εφιβιρένζη, νελφίναβιρη και ριτοναβίρη)
- Φάρμακα φυτικής προέλευσης που περιέχουν St. John's wort (*Hypericum perforatum*)

## **Εργαστηριακές δοκιμές**

Εάν πρέπει να υποβληθείτε σε αιματολογικές εξετάσεις, ενημερώστε τον γιατρό ή το προσωπικό του εργαστηρίου ότι λαμβάνετε [επινοηθείσα ονομασία], καθώς το φάρμακο αυτό ενδέχεται να επηρεάσει τα αποτελέσματα ορισμένων εργαστηριακών εξετάσεων.

- **Κύηση και θηλασμός**

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

- **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Καμία γνωστή επίδραση.

Το [επινοηθείσα ονομασία] περιέχει βενζυλική αλκοόλη και κετυλοστεαρυλική αλκοόλη

*[Για τα προϊόντα Montavit πρέπει να χρησιμοποιηθεί η ακόλουθη πρόταση]*

Το [επινοηθείσα ονομασία] περιέχει βενζυλική αλκοόλη, κετυλοστεαρυλική αλκοόλη και προπυλενογλυκόλη

Το φάρμακο αυτό περιέχει [ποσότητα σε mg] βενζυλικής αλκοόλης ανά χορηγούμενη δόση. Η βενζυλική αλκοόλη ενδέχεται να προκαλέσει ήπιο τοπικό ερεθισμό.

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

*[Για τα προϊόντα Montavit πρέπει να προστεθεί η ακόλουθη πρόταση]*

Το φάρμακο αυτό περιέχει [ποσότητα σε mg] προπυλενογλυκόλης ανά χορηγούμενη δόση. Η προπυλενογλυκόλη στο συγκεκριμένο φάρμακο μπορεί να έχει την ίδια επίδραση με την κατανάλωση οιοπνεύματος και αυξάνει τις πιθανότητες ανεπιθύμητων ενεργειών. Η προπυλενογλυκόλη μπορεί να προκαλέσει ερεθισμό του δέρματος.

- **Τμήμα 3: Πώς να χρησιμοποιήσετε το [ονομασία προϊόντος]**

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

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

Ο γιατρός σας θα προσπαθήσει να σας συνταγογραφήσει τη χαμηλότερη δυνατή δόση για όσο το δυνατόν λιγότερο χρόνο προκειμένου να αντιμετωπιστεί το σύμπτωμά σας. Μιλήστε με τον γιατρό σας εάν νομίζετε ότι η δόση αυτή είναι πολύ ισχυρή ή πολύ ασθενής.

- Μπορείτε να ξεκινήσετε τη χρήση του [επινοηθείσα ονομασία] οποιαδήποτε ημέρα σας βολεύει.
- Το [επινοηθείσα ονομασία] είναι κρέμα για κολπική χρήση.
- Το [επινοηθείσα ονομασία] πρέπει να χορηγείται στον κόλπο με συσκευή εφαρμογής.
- Μετά από κάθε χρήση, πρέπει να πλένετε τη συσκευή με ζεστό νερό.

- Σε περίπτωση που η συσκευή εφαρμογής έχει υποστεί φθορά δεν πρέπει να την χρησιμοποιείτε και ενημερώστε τον κατασκευαστή της.
- Για την αποφυγή πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών στον σύντροφό σας μην χρησιμοποιείτε το [επινοηθείσα ονομασία] αμέσως πριν τη σεξουαλική επαφή ή ως λιπαντικό.
- Προσέξτε ιδιαίτερα κατά τη χρήση του [επινοηθείσα ονομασία] με προϊόντα από λάτεξ (π.χ. προφυλακτικά, διαφράγματα), επειδή το εν λόγω φάρμακο περιέχει έκδοχα (άλλα συστατικά, κυρίως στεατικά) τα οποία μπορεί να μειώσουν τη λειτουργικότητα των προϊόντων αυτών καθιστώντας τα λιγότερο αξιόπιστα.
- Εάν το δέρμα σας στην περιοχή του κόλπου είναι πολύ ευάλωτο, πρέπει να προσέχετε ιδιαίτερα κατά την εισαγωγή της συσκευής εφαρμογής στον κόλπο.

#### *Ποσότητα χρήσης*

- Πρώτη εβδομάδα θεραπείας:  
Πριν από την κατάκλιση εισάγετε στον κόλπο το περιεχόμενο μίας συσκευής χορήγησης (= 2 g κρέμας) κάθε δεύτερη ημέρα (μεταξύ των δόσεων πρέπει να μεσολαβούν δύο ημέρες).
- Δεύτερη έως τέταρτη εβδομάδα θεραπείας:  
Πριν από την κατάκλιση εισάγετε στον κόλπο το περιεχόμενο μίας συσκευής χορήγησης (= 2 g κρέμας) δύο φορές την εβδομάδα (μεταξύ των δόσεων πρέπει να μεσολαβούν 3 ή 4 ημέρες).

Μην χρησιμοποιείτε το [επινοηθείσα ονομασία] για περισσότερες από 4 εβδομάδες. Μετά την ολοκλήρωση του κύκλου θεραπείας, το υπολειπόμενο προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται.

*[Στην παράγραφο αυτή προστίθεται η χρήση της κρέμας με συσκευή εφαρμογής. Αυτό το τμήμα της παραγράφου 3 δεν έχει τροποποιηθεί στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας]*

*[...]*

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

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

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

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

Σε περίπτωση αιμορραγίας ή εμφάνισης κηλίδων αίματος, ή εάν η αιμορραγία συνεχίσει ακόμα και μετά τη διακοπή της θεραπείας με το [επινοηθείσα ονομασία], πρέπει να επισκεφθείτε τον γιατρό σας. Μπορεί να είναι ένδειξη ότι το ενδομήτρίό σας έχει γίνει πιο παχύ.

- **Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση [επινοηθείσα ονομασία] από την κανονική**

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

- **Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το [επινοηθείσα ονομασία]**

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

- **Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το [επινοηθείσα ονομασία]**

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

- **Αν πρέπει να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση**

Εάν πρόκειται να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση, ενημερώστε τον χειρουργό ότι χρησιμοποιείτε [επινοηθείσα ονομασία]. Ίσως χρειαστεί να σταματήσετε να παίρνετε [επινοηθείσα ονομασία] (βλ. παράγραφο 2, «Θρόμβοι αίματος σε φλέβα»).

- **Τμήμα 4: Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

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

**Οι ακόλουθες ασθένειες αναφέρονται πιο συχνά σε γυναίκες που χρησιμοποιούν φάρμακα θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης σε σύγκριση με γυναίκες που δεν χρησιμοποιούν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης:**

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

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

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



Για τη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών χρησιμοποιούνται οι ακόλουθες κατηγορίες:

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

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

Πολύ σπάνιες: αλλεργικές αντιδράσεις.

*[Η ακόλουθη πρόταση πρέπει να τροποποιηθεί]*

Έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες με άλλες θεραπείες ορμονικής υποκατάστασης:

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

#### Συχνές

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

#### Όχι συχνές

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

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

[\*Για το έντυπο υλικό, ανατρέξτε στην καθοδήγηση του επισημασμένου προτύπου της επιτροπής ελέγχου ποιότητας των εγγράφων (QRD).]

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