

Prilog III.

Izmjene koje se odnose na odgovarajuće dijelove informacija o lijeku

Napomena:

Izmjene odgovarajućih dijelova sažetka opisa svojstava lijeka i upute o lijeku rezultat su arbitražnog postupka.

Informacije o lijeku mogu naknadno ažurirati nadležna tijela država članice, u suradnji s referentnom državom članicom, kako je prikladno, a u skladu s postupkom navedenom u Poglavlju 4 Glave III Direktive 2001/83/EZ.

A. Sažetak opisa svojstava lijeka

- **Dio 1 Naziv lijeka**

[U ovom dijelu jačina mora biti izražena u mikrogramima/g]

{(Novoizumljeno) ime jačina (u mikrogramima/g)¹ farmaceutski oblik}

[...]

- **Dio 4.1 Terapijske indikacije**

[Sve rečenice u ovom dijelu moraju se ukloniti i dodati sljedeće]

Liječenje simptoma vaginalne atrofije uzrokovane nedostatkom estrogena u žena u postmenopauzi.

Iskustva u liječenju žena starijih od 65 godina su ograničena.

- **Dio 4.2 Doziranje i način primjene**

[Tekst u nastavku mora se umetnuti tako da zamijeni postojeći tekst ovog dijela]

Za početak i nastavak liječenja simptoma postmenopauze potrebno je koristiti najnižu učinkovitu dozu tijekom što kraćeg vremena (vidjeti također dio 4.4).

Put primjene:

krema za vaginalnu primjenu

[novoizumljeno ime] se mora primjenjivati pomoću aplikatora.

Nakon svake primjene aplikator se mora očistiti toplom vodom.

Liječenje može započeti na bilo koji prikladan dan.

[novoizumljeno ime] se ne smije koristiti neposredno prije spolnog odnosa ili kao lubrikant, kako bi se izbjegli mogući neželjeni učinci kod partnera.

Korištenje [novoizumljeno ime] s proizvodima od lateksa (npr. kondomima, dijafragmama) može smanjiti funkcionalnost tih proizvoda i time ih učiniti manje pouzdanima jer [novoizumljeno ime] sadrži pomoćne tvari (druge sastojke, osobito stearate).

Početna doza: Doza jednog napunjenog aplikatora (= 2 g kreme) unosi se u vaginu prije odlaska na spavanje. Kremu treba primjenjivati svaki drugi dan, tj. u razmacima od 48 sati tijekom jednog tjedna.

Doza održavanja tijekom najviše 2-4 tjedna: Doza jednog napunjenog aplikatora (= 2 g kreme) unosi se u vaginu prije odlaska na spavanje, dva puta tjedno.

[novoizumljeno ime] mora se primjenjivati za jednokratno liječenje u trajanju od najviše 4 tjedna.

Sigurnost produženog liječenja i ponovljenih ciklusa liječenja po endometriju nije poznata. Budući da tijekom liječenja [novoizumljeno ime] dolazi do sistemske izloženosti, liječenje dulje od 4 tjedna se ne preporučuje. Za vrijeme primjene [novoizumljeno ime] tijekom 4 tjedna ili manje, nije u terapiji potrebno dodavati progestagen. Ako simptomi potraju dulje od 4 tjedna, mora se uzeti u obzir primjena druge terapije.

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

U slučaju neočekivanog krvarenja, liječenje [novoizumljeno ime] se mora prekinuti sve dok se ne razjasni uzrok krvarenja (vidjeti dio 4.4 o sigurnosti endometrija).

Ako bolesnica zaboravi primijeniti dozu, treba je primijeniti čim se toga sjeti. Primjena dvostruke doze se mora izbjegavati.

Iskustva u liječenju žena starijih od 65 godina su ograničena.

Pedijatrijska populacija

[novoizumljeno ime] se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata.

• Dio 4.3 Kontraindikacije

[Tekst u nastavku mora se umetnuti tako da zamijeni postojeći tekst ovog dijela]

Krema [novoizumljeno ime] se ne smije koristiti u sljedećim slučajevima:

- trenutno postojeći, prijašnji ili suspekti rak dojke
- trenutno postojeći ili suspekti maligni tumori ovisni o estrogenu (npr. rak endometrija)
- nerazjašnjeno genitalno krvarenje
- neliječena hiperplazija endometrija
- prethodna ili sadašnja venska tromboembolija (duboka venska tromboza, plućna embolija)
- poznati trombofilijski poremećaji (npr. nedostatak proteina C, proteina S ili antitrombina, vidjeti dio 4.4)
- aktivna ili nedavna arterijska tromboembolijska bolest (npr. angina, infarkt miokarda)
- akutna bolest jetre ili jetrena bolest u anamnezi, pod uvjetom da se vrijednosti jetrenih proba nisu normalizirale
- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- porfirija.

• Dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

[Tekst u nastavku mora se umetnuti tako da zamijeni postojeći tekst ovog dijela]

Za liječenje simptoma postmenopauze, hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) potrebno je započeti samo ako simptomi štetno utječu na kvalitetu života. U svakom slučaju, potrebna je oprezna procjena rizika i koristi liječenja najmanje jedanput godišnje, a HNL treba nastaviti sve dok korist liječenja nadmašuje rizik.

[novoizumljeno ime] se ne smije primjenjivati u bolesnica koje primjenjuju sistemsku HNL terapiju.

Tijekom liječenja [novoizumljeno ime], nakon svake primjene primijećen je porast razine estradiola u plazmi iznad fiziološkog raspona za žene u postmenopauzi.

Stoga je iz razloga sigurnosti, maksimalno trajanje liječenja ograničeno na 4 tjedna. Potreban je oprez radi mogućih sistemskih učinaka.

Liječnički pregled/praćenje

Prije započinjanja ili ponovnog započinjanja hormonske terapije potrebno je uzeti cjelovitu osobnu i obiteljsku anamnezu. Fizikalni pregled (koji uključuje pregled zdjelice i dojki) potrebno je obaviti u skladu s anamnezom i s kontraindikacijama i upozorenjima vezanim za HNL. Tijekom liječenja preporučuju se periodičke kontrole čija se učestalost i vrsta prilagođuju pojedinoj ženi. Žene treba uputiti koje promjene na dojkama moraju prijaviti svojem liječniku ili medicinskoj sestri. Pretrage, uključujući i odgovarajuće slikovne metode dijagnostike, npr. mamografiju, potrebno je provoditi u skladu s trenutno prihvaćenom praksom za probir, prilagođeno kliničkim potrebama pojedine žene.

Stanja koja zahtijevaju nadzor

Ako je postoji bilo koje od navedenih stanja, ako se već javilo ranije i/ili ako se pogoršalo tijekom trudnoće ili prethodnog hormonskog liječenja, bolesnicu je potrebno pomno nadzirati. Treba uzeti u obzir da se ta stanja mogu ponovno javiti ili pogoršati tijekom liječenja estrogenom, a osobito:

- leiomiom (fibroid maternice) ili endometriozna
- čimbenici rizika za tromboembolijske poremećaje (vidjeti u nastavku)
- čimbenici rizika za nastanak tumora ovisnih o estrogenu, npr. karcinom dojke u krvnih srodnika u prvom koljenu
- hipertenzija
- poremećaji jetre (npr. adenom jetre)
- dijabetes melitus s promjenama na krvnim žilama ili bez njih
- kolelitijaza
- migrena ili (teška) glavobolja
- sistemski lupus eritematosus
- hiperplazije endometrija u anamnezi (vidjeti u nastavku)
- epilepsija
- astma
- otoskleroza

Razlozi za hitan prekid liječenja

Liječenje se mora prekinuti u slučaju pojave kontraindikacije i u sljedećim slučajevima:

- žutica ili pogoršana funkcija jetre
- značajan porast krvnog tlaka
- novi nastup glavobolje migrenskog tipa
- trudnoća

Hiperplazija endometrija i karcinom

U žena s intaktnim uterusom rizik od pojave hiperplazije i karcinoma endometrija povećava se kada se estrogeni primjenjuju sami tijekom dužeg razdoblja. Povećanje rizika od razvoja karcinoma endometrija u žena koje sistemski primaju samo estrogen 2 do 12 puta je veći u usporedbi sa ženama koje ga ne primaju, ovisno o duljini liječenja i dozi estrogena. Nakon prekida liječenja ovaj rizik ostaje povišen još najmanje 10 godina.

Procjena rizika temelji se na sistemskoj izloženosti (HNL). Sigurnost produženog liječenja kremom [novoizumljeno ime] i ponovljenih ciklusa liječenja po endometriji nije ispitana u kliničkim ispitivanjima i stoga je nepoznata. Budući da tijekom liječenja [novoizumljeno ime] dolazi do sistemske izloženosti, liječenje dulje od jednokratnog liječenja u trajanju od maksimalnih 4 tjedna se ne preporučuje (vidjeti dio 4.2).

Ako se bilo kada tijekom liječenja pojavi krvarenje ili točkasto krvarenje, ili ono potraje nakon liječenja, potrebno je ispitati njegov uzrok, što može uključivati i biopsiju endometrija radi isključenja maligniteta.

Ženi je potrebno savjetovati da se u slučaju pojave krvarenja ili točkastog krvarenja tijekom liječenja [novoizumljeno ime] obrati svojem liječniku.

Neoponirana stimulacija estrogenom može uzrokovati premaligne ili maligne promjene u rezidualnim žarištima endometrioze. Stoga se preporuča oprez pri primjeni ovog lijeka u žena koje su podvrgnute histerektomiji zbog endometrioze, posebice ako se zna da imaju rezidualnu endometriozu.

Rak dojke

Sveukupni pokazatelji upućuju na povećani rizik od pojave raka dojke u žena koje primjenjuju kombinirani estrogensko-progestagenski HNL, a moguće i u onih žena koje u tu svrhu uzimaju samo estrogen, pri čemu taj rizik ovisi o trajanju primjene HNL-a.

Ispitivanje Inicijative za žensko zdravlje (Women's Health Initiative, WHI) nije utvrdilo povećani rizik od pojave raka dojke u histerektomiranih žena koje kao nadomjesno liječenje upotrebljavaju samo estrogen. Opservacijska ispitivanja uglavnom izvještavaju o blagom porastu rizika od dijagnoze raka dojke koji je znatno niži od onog utvrđenog za korisnice kombinacije estrogena i progestagena.

Prekomjeran rizik postaje očito unutar nekoliko godina od početka primjene, ali se vraća na početne vrijednosti unutar nekoliko (najčešće pet) godina od prekida primjene.

HNL, osobito kombinirano liječenje estrogenom i progestagenom, povećava gustoću mamografskih snimaka što može imati negativan učinak na radiološko otkrivanje raka dojke.

Rak jajnika

Rak jajnika mnogo je rjeđi od raka dojke.

Epidemiološki dokazi dobiveni opsežnom metaanalizom upućuju na blago povećan rizik u žena koje uzimaju samo estrogenski ili kombinirani estrogensko-progestagenski HNL, koje postaje očito unutar 5 godina primjene i smanjuje se tijekom vremena nakon prekida liječenja.

Rezultati nekih ispitivanja, uključujući ispitivanje WHI, upućuju da bi uzimanje kombiniranog HNL-a moglo biti povezano sa sličnim ili nešto manjim rizikom (vidjeti dio 4.8).

Venska tromboembolija

HNL je povezan s 1,3 - 3 puta većim rizikom od razvoja venske tromboembolije (VTE), tj. duboke venske tromboze ili plućne embolije. Pojava takvog događaja vjerojatnija je u prvoj godini HNL-a nego kasnije.

Bolesnice s poznatim trombofilijским poremećajima imaju povećani rizik za pojavu VTE, a HNL pridonosi tom riziku. HNL je stoga kontraindiciran u ovih bolesnica (vidjeti dio 4.3).

Općenito poznati faktori rizika za VTE uključuju korištenje estrogena, stariju životnu dob, veće kirurške zahvate, produženu imobilizaciju, pretilost (BMI > 30 kg/m²), trudnoću/postpartalno razdoblje, sistemski eritemski lupus (SLE) i rak. Mišljenja o mogućoj ulozi varikoznih vena u razvoju VTE nisu jedinstvena.

Kao i kod svih kirurških bolesnika, nakon operacijskog zahvata potrebno je razmotriti primjenu mjera profilakse VTE. Ako je nakon elektivnog kirurškog zahvata potrebna duža imobilizacija preporučuje se prekinuti primjenu [novoizumljeno ime] U žena koje u osobnoj anamnezi nemaju VTE, ali imaju srodnika u prvom koljenu koji je imao trombozu u mlađoj životnoj dobi, može se predložiti učiniti probir nakon pažljive procjene njegovih ograničenja (probirom se može utvrditi samo dio trombofilijских poremećaja).

Ako se utvrdi trombofilijски poremećaj koji kod članova obitelji segregira s trombozom ili je taj poremećaj označen kao „težak“ (npr. deficijencija antitrombina, proteina S ili proteina C ili kombinacija ovih poremećaja), HNL je kontraindiciran.

Žene koje već uzimaju antikoagulantnu terapiju, zahtijevaju pažljivo razmatranje odnosa rizika i koristi primjene HNL-a.

Ako se VTE razvije nakon početka liječenja, liječenje se mora prekinuti. Bolesnice je potrebno uputiti da se odmah obrate svojem liječniku ako primijete simptome potencijalne tromboembolije (npr. bolno oticanje noge, iznenadna bol u prsištu, dispneja).

Bolest koronarnih arterija (BKA)

Na temelju randomiziranih kontroliranih ispitivanja nema dokaza zaštite od infarkta miokarda u žena sa ili bez postojeće BKA koje su primale kombinirani estrogensko-progestagenski ili samo estrogenski HNL.

Podaci dobiveni randomiziranim kontroliranim ispitivanjem ne ukazuju na povećani rizik od razvoja koronarne bolesti u histerektomiranih žena koje u liječenju upotrebljavaju samo estrogen.

Ishemijski moždani udar

Liječenje kombinacijom estrogena i progestagena i samo estrogenom povezano je s 1,5 puta većim rizikom od ishemijskog moždanog udara. Relativni rizik se ne mijenja s dobi ili vremenom proteklom od menopauze. Ipak, budući da je početni rizik od moždanog udara uvelike ovisan o dobi, sveukupni rizik od moždanog udara u žena koje upotrebljavaju HNL povećava se s godinama.

Ostala stanja

Estrogeni mogu uzrokovati retenciju tekućine, stoga je potrebno pažljivo nadzirati bolesnice s disfunkcijom srca ili bubrega.

Žene s prethodno utvrđenom hipertrigliceridemijom potrebno je pažljivo kontrolirati tijekom nadomjesnog liječenja estrogenom ili hormonskog nadomjesnog liječenja budući da su tijekom liječenja estrogenom kod ovakvih bolesnica zabilježeni slučajevi velikog porasta triglicerida u plazmi koji su uzrokovali pankreatitis.

Estrogeni povišuju razinu globulina koji na sebe vežu tiroidne hormone (TBG), što uzrokuje porast ukupnog cirkulirajućeg tiroidnog hormona (dobiveno mjerenjem joda vezanog na proteine (PBI)), razine T4 (mjereno stupnom kromatografijom ili radioimunotestom) ili razine T3 (mjereno radioimunotestom). Vežanje T3 na smolu smanjeno je, što ukazuje na povišenu razinu TBG. Koncentracije slobodnog T3 i slobodnog T4 nepromijenjene su. I serumska razina drugih proteina koji imaju sposobnost vezivanja može biti povišena, tj. globulina koji vezuje kortikoidne hormone (CBG), globulina koji vezuje spolne hormone (SHBG), što uzrokuje porast cirkulirajućih kortikosteroida odnosno spolnih steroida. Koncentracije slobodnih ili biološki aktivnih hormona su nepromijenjene. Moguć je i porast razina drugih proteina u plazmi (angiotenzinogen/supstrat renina, alfa-1-antitripsin, ceruloplazmin).

HNL ne poboljšava kognitivnu funkciju. Postoje neki pokazatelji, dobiveni u ispitivanju WHI, za povećani rizik od dijagnoze vjerojatne demencije u žena koje započnu s primjenom kontinuiranog kombiniranog ili samo estrogenskog HNL-a nakon 65 godina.

Lokalne nuspojave

Intravaginalno primijenjeni aplikator može uzrokovati manje lokalne traume posebice u žena s ozbiljnom vaginalnom atrofijom.

Pomoćne tvari su benzilni alkohol i cetilni i steartilni alkohol.

[Za lijekove Montavit umjesto gornjih rečenica potrebno je koristiti sljedeće rečenice]

Pomoćne tvari su benzilni alkohol, cetilni i steartilni alkohol i propilenglikol.

Ovaj lijek sadrži [količina u mg] benzilnog alkohola po jednoj primijenjenoj dozi. Benzilni alkohol može uzrokovati blagi lokalni nadražaj.

Ovaj lijek sadrži cetilni i steartilni alkohol koji može uzrokovati lokalni nadražaj kože (npr. kontaktni dermatitis).

[Za lijekove Montavit dodatno ovdje se mora navesti]

Ovaj lijek sadrži [količina u mg] propilenglikola po jednoj primijenjenoj dozi.

- **Dio 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

[Tekst u nastavku mora se umetnuti tako da zamijeni postojeći tekst ovog dijela]

Ispitivanja interakcija [novoizumljeno ime] s drugim lijekovima nisu provedena.

Metabolizam estrogena može biti pojačan kod istodobnog uzimanja tvari za koje je poznato da induciraju enzime koji sudjeluju u metabolizmu lijekova, osobito enzime citokrom P450, poput antikonvulziva (npr. fenobarbital, fenitoin, karbamazepin) i antiinfektivnih lijekova (npr. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Ritonavir i nelfinavir, iako su poznati kao snažni inhibitori, nasuprot tome iskazuju inducirajuća svojstva kada se koriste istodobno sa steroidnim hormonima. Biljni pripravci koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) mogu inducirati metabolizam estrogena.

Klinički, pojačan metabolizam estrogena može dovesti do njegovog smanjenog učinka i promjena u profilu uterinog krvarenja.

Pri vaginalnoj primjeni, učinak prvog prolaza kroz jetru je izbjegnut i stoga induktori enzima mogu imati manji utjecaj na vaginalno primijenjene estrogene nego na peroralno primijenjene hormone.

- **Dio 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

[Tekst u nastavku mora se umetnuti u ovaj dio, a postojeći tekst izbrisati]

Trudnoća

[**novooizumljeno ime**] nije indicirana tijekom trudnoće. Dođe li do trudnoće tijekom liječenja [**novooizumljeno ime**], liječenje se mora odmah prekinuti. Rezultati većine do sada provedenih epidemioloških ispitivanja koji se odnose na nenamjerno izlaganje fetusa estrogenima ne ukazuju na teratogene ili fetotoksične učinke.

Dojenje

[**novooizumljeno ime**] se ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

- **Dio 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

[Tekst u nastavku mora se umetnuti u ovaj dio, a postojeći tekst izbrisati]

Nije vjerojatno da će [**novooizumljeno ime**] imati utjecaj na pozornost i koordinaciju

- **Dio 4.8 Nuspojave**

[Tekst u nastavku mora se umetnuti u ovaj dio, a postojeći tekst izbrisati]

Iskustva nakon stavljanja lijeka na tržište

Prijavljene su sljedeće nuspojave povezane s primjenom [**novooizumljeno ime**]:

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA)	Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	prolazan, blag lokalni nadražaj (npr. pruritus, žarenje); blagi iscjedak	kožna reakcija preosjetljivosti (alergijski kontaktni ekcem)

Sljedeće nuspojave povezane su s peroralnom i/ili transdermalnom primjenom estrogenske terapije (učinci terapijske supine):

Klasifikacija organskih sustava	Često $\geq 1/100$ i $< 1/10$ ($\geq 1\ %$ i $< 10\ %$)	Manje često $> 1/1000$ i $< 1/100$ ($> 0,1\ %$ i $< 1\ %$)
Infekcije i infestacije		vaginitis, uključujući i vaginalnu kandidijazu
Poremećaji imunološkog sustava		preosjetljivost
Psijijatrijski poremećaji	depresija	promjene u libidu, poremećaji raspoloženja
Poremećaji živčanog sustava		omaglica, glavobolja, migrena, anksioznost
Poremećaji oka		nepodnošenje kontaktnih leća

Krvožilni poremećaji		venska tromboza, plućna embolija
Poremećaji probavnog sustava		mučnina, nadutost, bol u abdomenu
Poremećaji jetre i žuči		bolest žučnog mjehura
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija	kloazma/melazma, hirzutizam, pruritus, osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artralgije, grčevi u nogama	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	abnormalno krvarenje iz maternice (probojno krvarenje/točkasto krvarenje), bol u dojnama, osjetljivost dojki na dodir, uvećane dojke, iscjedak iz dojki, leukoreja	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		edem
Pretrage	promjene tjelesne težine (porast ili gubitak), porast razine triglicerida	

Drugi rizici

Zabilježene su i druge nuspojave povezane s liječenjem estrogenom/progestagenom.

- poremećaji kože i potkožnog tkiva: multiformni eritem, nodozni eritem, vaskularna purpura
- dijagnoza vjerojatne demencija u dobi iznad 65 godina (vidi dio 4.4)
- bolest žučnog mjehura

Rizik od raka dojke

- Do 2 puta veći rizik za dijagnozu raka dojke zabilježen je u žena koje su uzimale kombiniranu terapiju estrogenom i progestagenom duže od 5 godina.
- Porast rizika u korisnica koje su uzimale samo terapiju estrogenom značajno je niži nego u korisnica kombinacije estrogena i progestagena.
- Razina rizika ovisi o trajanju primjene (vidjeti dio 4.4).
- Rezultati dobiveni najvećim provedenim randomiziranim, placebo kontroliranim ispitivanjem (ispitivanje WHI) i najopsežnijim epidemiološkim ispitivanjem (MWS) prikazani su u nastavku.

Ispitivanje Million Women Study – Procijenjeni dodatni rizik od raka dojke nakon 5 godina primjene

Raspon dobi (godine)	Dodatni slučajevi na 1000 korisnica HNL-a tijekom 5 godina*	Omjer rizika [#]	Dodatni slučajevi na 1000 korisnica HNL-a u razdoblju od 5 godina (95% CI)
		Samo estrogenski HNL	
50 – 65	9 – 12	1,2	1 – 2 (0 – 3)
		Kombinacija estrogena i progestagena	
50 – 65	9 – 12	1,7	6 (5 – 7)
* Preuzeto iz početnih vrijednosti stopa incidencije u razvijenim zemljama. # Ukupni omjer rizika. Omjer rizika nije stalan, nego se povećava s produljenjem trajanja primjene Napomena: Kako se osnovna incidencija raka dojke u EU razlikuje od zemlje do zemlje, tako se proporcionalno mijenja i broj dodatnih slučajeva raka dojke.			

WHI ispitivanja u SAD-u – dodatni rizik od raka dojke nakon petogodišnje primjene

Raspon dobi (godine)	Incidencija na 1000 žena u skupini placebo tijekom razdoblja od 5 godina	Omjer rizika i 95% CI	Dodatni slučajevi na 1000 korisnica HNL-a u razdoblju od 5 godina (95% CI)
		CEE samo estrogen	
50 – 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
		CEE+MPA estrogen i progestagen #	
50 – 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)
* WHI ispitivanje u žena bez maternice, a koje nije pokazalo porast rizika od raka dojke. # Kada je analiza ograničena na žene koje nisu upotrebljavale HNL prije početka ispitivanja, nije primijećen porast rizika tijekom prvih 5 godina liječenja; nakon 5 godina rizik je bio veći nego u nekorisnicama.			

Hiperplazija endometrija i karcinom

Žene u postmenopauzi koje imaju maternicu

Rizik za rak endometrija iznosi 5 na 1000 žena koje imaju maternicu a ne koriste HNL. Ovisno o trajanju primjene samo estrogena i dozi estrogena, porast rizika za rak endometrija u epidemiološkim ispitivanjima kretao se između 5 i 55 dodatnih slučajeva na 1000 žena u dobi između 50 i 65 godina.

Rak jajnika

Primjena samo estrogenskog ili kombiniranog estrogenskog-progestagenskog HNL-a bila je povezana s blago povišenim rizikom za dijagnozu raka jajnika (vidjeti dio 4.4).

Metaanalizom podataka iz 52 epidemiološka ispitivanja utvrđen je porast rizika za rak jajnika u žena koje trenutno koriste HNL u usporedbi sa ženama koje nikad nisu koristile HNL (RR 1,43, 95% CI 1,31-1,56). Za žene u dobi od 50 do 54 godine primjena HNL-a tijekom 5 godina ima za posljedicu oko 1 dodatni slučaj na 2000 korisnica. U žena u dobi od 50 do 54 godina, koje ne upotrebljavaju HNL, kod oko 2 na 2000 bit će dijagnosticiran rak jajnika tijekom 5 godina.

Rizik od venske tromboembolije

HNL je povezan s 1,3 - 3 puta većim relativnim rizikom od razvoja venske tromboembolije (VTE), tj. duboke venske tromboze ili plućne embolije. Pojava ovog događaja vjerojatnija je u prvoj godini primjene hormonskog liječenja (vidjeti dio 4.4). Rezultati ispitivanja WHI prikazani su u nastavku:

Ispitivanja WHI – dodatni rizik od VTE tijekom 5 godina primjene

Raspon dobi (godine)	Incidencija na 1000 žena u skupini placebo tijekom 5 godina	Omjer rizika i 95% CI	Dodatni slučajevi na 1000 korisnica HNL
Samo peroralni estrogen*			

Raspon dobi (godine)	Incidencija na 1000 žena u skupini placebo tijekom 5 godina	Omjer rizika i 95% CI	Dodatni slučajevi na 1000 korisnica HNL
50 – 79	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Peroralna kombinacija estrogen-progestagen			
50 – 79	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)
<i>*Ispitivanja u žena bez maternice</i>			

Rizik od bolesti koronarnih arterija

Rizik od koronarne bolesti blago je povećan u korisnica kombiniranog estrogeno-progestagenskog HNL-a starijih od 60 godina (vidjeti dio 4.4).

Rizik od ishemijskog moždanog udara

Primjena samo estrogenog i kombiniranog estrogenog-progestagenskog liječenja povezana je s do 1,5 puta većim relativnim rizikom za ishemijski moždani udar. Rizik od hemoragijskog moždanog udara nije povećan tijekom uporabe HNL-a.

Ovaj relativni rizik ne ovisi o dobi ili trajanju primjene, ali budući da je početni rizik uvelike ovisan o dobi, sveukupni rizik od pojave moždanog udara u žena koje upotrebljavaju HNL povećava se s godinama, vidi točku 4.4.

Kombinirana WHI ispitivanja - Dodatni rizik od ishemijskog moždanog udara* tijekom 5 godina primjene

Raspon dobi (godine)	Incidencija na 1000 žena u skupini placebo tijekom 5 godina	Omjer rizika i 95% CI	Dodatni slučajevi na 1000 korisnica tijekom 5 godina
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)
<i>*Nije učinjena diferencijacija između ishemijskog i hemoragijskog moždanog udara</i>			

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.*

*[*Za tiskani materijal vidjeti uputu u QRD predlošku s pojašnjenjima.]*

- **Dio 4.9 Predoziranje**

[Tekst u nastavku mora se umetnuti u ovaj dio. Sav postojeći tekst mora se izbrisati]

Nuspojave - poput gastrointestinalnih tegoba, mučnine itd. - mogu nastupiti nakon slučajne ili namjerne primjene velike količine [novoizumljeno ime]. Liječenje je simptomatsko.

- **Dio 5.1 Farmakodinamička svojstva**

[...]

[Tekst u nastavku mora se umetnuti u ovaj dio.]

Djelatna tvar, sintetski 17 β -estradiol, kemijski je i biološki identičan endogenom humanom estradiolu.

Vaginalno primijenjeni estrogen ublažava simptome vaginalne atrofije nastale zbog pomanjkanja estrogena u žena u menopauzi.

Ublažavanje vaginalnih simptoma postignuto je tijekom prva 4 tjedna liječenja.

- **Dio 5.2 Farmakokinetička svojstva**

[Tekst u nastavku mora se umetnuti u ovaj dio. Sav postojeći tekst mora se izbrisati]

Kada se primjenjuje vaginalno, estradiol se apsorbira s epitela rodnice i prodire u krv u koncentracijama koje su iznad raspona koncentracija u postmenopauzi.

Sljedeće su vrijednosti utvrđene nakon primjene jedne doze od 2 g [novoizumljeno ime], što odgovara 200 μ g E2: $AUC_{0-36} = 1285,2$ pg/ml*h i $C_{max} = 103,5$ pg/ml. Geometrijska srednja vrijednosti poluvijeka E2 bila je 5,05 h, s velikom interindividualnom varijabilnošću.

U ispitivanju primjene višekratnih doza tijekom četiri tjedna, srednja vrijednost koncentracije estradiola na početku liječenja i najniža vrijednost koncentracije tijekom liječenja (procijenjena približno 36 sati nakon posljednje primjene ispitivanog lijeka) iznosila je 6,4 pg/ml odnosno 15,1 pg/ml. U ovom ispitivanju nisu mjerene razine C_{max} .

Estradiol se brzo metabolizira u jetri i probavnom traktu na estron i potom na estriol. Konverzija estradiola u estriol je ireverzibilna. Više od 95 % estriola izlučuje se mokraćom, većinom u obliku glukuronida.

- **Dio 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

[Tekst u nastavku mora se umetnuti u ovaj dio. Sav postojeći tekst mora se izbrisati]

17 β -estradiol je dobro poznata tvar. Neklinička ispitivanja nisu pružila nova važna saznanja o sigurnosti kliničke primjene osim onih već navedenih u drugim dijelovima ovog sažetka opisa svojstava lijeka.

B. Označivanje

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU
{VRSTA/TIP}

1. NAZIV LIJEKA

{(Novoizumljeno) ime jačina (u mikrogramima/g) farmaceutski oblik}

{Djelatna(e) tvar(i)}

[...]

Tekst koji se mora nalaziti na vanjskom pakiranju

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

[Tekst u nastavku se u ovom dijelu mora se umetnuti u okvir]

Samo za primjenu u trajanju od najviše 4 tjedna

[...]

Tekst koji se mora nalaziti na unutarnjem pakiranju

5. DRUGO

[Tekst u nastavku se u ovom dijelu mora staviti u okvir]

Samo za primjenu u trajanju od najviše 4 tjedna

C. Uputa o lijeku

- **Dio 1: Što je [novoizumljeno ime] i za što se koristi**

[Tekst u nastavku mora se umetnuti u ovaj dio]

[novoizumljeno ime] pripada skupini lijekova zvanih vaginalno hormonsko nadomjesno liječenje (HNL).

Koristi se za ublažavanje simptoma menopauze u rodnicu kao što su suhoća ili iritacija. Medicinskim rječnikom ti su simptomi poznati kao „atrofija vagine“. Uzrokovani su padom razine estrogena u tijelu. To se događa prirodno nakon menopauze.

[novoizumljeno ime] djeluje tako da nadomješta estrogen koji se normalno stvara u jajnicima. Lijek se unosi u Vašu rodnicu tako da se hormon otpušta tamo gdje je potreban. To može ublažiti nelagodni osjećaj u rodnicu.

- **Dio 2: Što morate znati prije nego počnete primjenjivati [novoizumljeno ime]**

[Postojeći tekst mora se izbrisati i zamijeniti tekstem u nastavku]

Tijekom liječenja [novoizumljeno ime], dolazi do porasta razine estradiola u plazmi iznad fiziološkog raspona za žene u postmenopauzi. Stoga se zbog sigurnosti [novoizumljeno ime] ne smije koristiti dulje od 4 tjedna.

Nemojte primjenjivati [novoizumljeno ime] ako upotrebljavate druge lijekove za HNL, kao što su tablete estrogena, estrogenski naljepci ili estrogenski gel za liječenje navala vrućine (valunga) ili prevenciju osteoporoze.

Anamneza i redoviti pregledi

Primjena HNL-a sa sobom nosi rizike koje je potrebno uzeti u obzir pri donošenju odluke o započinjanju ili nastavku primjene kreme [novoizumljeno ime].

Prije početka HNL-a, Vaš liječnik će Vas pitati o Vašoj osobnoj te obiteljskoj povijesti bolesti. Vaš će liječnik možda odlučiti pregledati Vas. To može uključivati pregled Vaših dojki i/ili ginekološki pregled, ako je potrebno.

Obavljajte redovite preglede dojki prema preporuci liječnika.

- **Nemojte primjenjivati [novoizumljeno ime] ako**

se bilo što od navedenog u nastavku odnosi na Vas. Ako niste sigurni za neku od navedenih točaka, savjetujte se sa svojim liječnikom prije nego počnete primjenjivati [novoizumljeno ime].

Nemojte primjenjivati [novoizumljeno ime] ako

- ste alergični (preosjetljivi) na estradiol ili neki drugi sastojak [novoizumljeno ime] (naveden u dijelu 6.: druge informacije)
- imate ili ste imali rak dojke, ili postoji sumnja na njegovo postojanje
- imate ili ste imali rak koji je osjetljiv na estrogene, poput raka sluznice maternice (endometrija), ili postoji sumnja na njegovo postojanje
- imate nerazjašnjeno krvarenje iz rodnice bilo koje vrste
- imate prekomjerno zadebljanje sluznice maternice (hiperplaziju endometrija) koje se ne liječi

- imate ili ste imali krvni ugrušak u veni (tromboza) poput onog u nogama (duboka venska tromboza) ili u plućima (plućna embolija)
- ako imate poremećaj zgrušavanja krvi (poput nedostatka proteina C, proteina S ili antitrombina)
- ako imate ili ste nedavno imali bolest uzrokovanu ugrušcima u arterijama, poput srčanog ili moždanog udara ili angine pektoris
- ako imate ili ste imali bolest jetre, a rezultati laboratorijskih pretraga funkcije jetre nisu se normalizirali
- ako patite od rijetkog nasljednog poremećaja krvi zvanog „porfirija“ koji se prenosi u obitelji (nasljedan je).

Ako se bilo koje od prethodno spomenutih stanja pojavi po prvi put dok koristite [novoizumljeno ime], odmah ju prestanite primjenjivati i obratite se odmah svome liječniku.

- o **Kada obratiti posebnu pažnju pri primjeni [novoizumljeno ime]**

Recite svom liječniku ako imate ili ste ikada imali neki od sljedećih problema prije početka liječenja, jer se oni mogu vratiti ili pogoršati tijekom liječenja <novoizumljeno ime>. Ako jeste, tada biste morali češće odlaziti liječniku na kontrolu:

- fibroidi u maternici;
- rast sluznice maternice izvan maternice (endometrijoza) ili prekomjerno zadebljanje sluznice maternice (hiperplazija endometrija);
- povećani rizik od razvoja krvnih ugrušaka (vidjeti „Krvni ugrušci u venama (tromboza)“);
- povećan rizik od pojave raka osjetljivog na estrogene (primjerice, ako je Vaša majka, sestra ili baka imala rak dojke);
- povišeni krvni tlak;
- poremećaji jetre, poput dobroćudnih tumora jetre;
- dijabetes;
- žučni kamenci;
- migrena i jake glavobolje;
- bolest imunološkog sustava koja zahvaća mnoge tjelesne organe (sistemski eritematozni lupus, SLE);
- epilepsija;
- astma;
- bolest koja zahvaća bubnjic i sluh (otoskleroza);
- vrlo visoke razine masnoća u krvi (triglicerida);
- zadržavanje tekućine zbog srčanih ili bubrežnih problema;

- o **Prestanite primjenjivati [novoizumljeno ime] i odmah otidite liječniku**

Ako za vrijeme primjene HNL-a primijetite sljedeće:

- bilo koja stanja spomenuta u dijelu „Nemojte primjenjivati [novoizumljeno ime]“
- žutu boju kože ili bjeloočnica (žutica). To mogu biti znakovi bolesti jetre;
- jako povišenje krvnog tlaka (simptomi mogu biti glavobolja, umor, omaglica);
- glavobolje nalik na migrenu koje se javljaju po prvi put;
- ako zatrudnite;
- ako primijetite znakove postojanja krvnog ugruška poput:
 - bolnog oticanja i crvenila nogu;
 - iznenadne boli u prsištu;
 - otežanog disanja;

Za više informacija pogledajte „Krvni ugrušci u veni (tromboza)“

HNL i rak

Prekomjerno zadebljanje sluznice maternice (hiperplazija endometrija) i rak sluznice maternice (rak endometrija)

Primjena samo estrogenskog HNL-a povećava rizik za razvoj prekomjernog zadebljanja sluznice maternice (hiperplazije endometrija) i raka sluznice maternice (raka endometrija).

Za vrijeme primjene [novoizumljeno ime] tijekom 4 tjedna ili manje, u terapiji nije potrebno dodavati progesteragen. Međutim, u slučaju [novoizumljeno ime] primjene tijekom razdoblja dužeg od preporučenog, rizik od prekomjernog zadebljanja sluznice maternice nije poznat.

Ako nastupi vaginalno krvarenje ili je ono oskudno (točkasto krvarenje), ili ako ta krvarenja potraju nakon što ste prestali primjenjivati [novoizumljeno ime], otidite na liječnički pregled. To može biti znak da se je sluznica maternice zadebljala.

Rak dojke

Dokazi ukazuju da primjena kombiniranog estrogensko-progestagenskog, a moguće i samo estrogenskog HNL-a povećava rizik od pojave raka dojke. Dodatni rizik ovisi o tome koliko dugo upotrebljavate HNL. Dodatni rizik postaje očigledan u roku od nekoliko godina. Međutim, razina rizika vraća se u normalu nekoliko godina (najčešće 5) nakon prestanka liječenja.

U žena, kojima je odstranjena maternica i koje primjenjuju samo estrogenski HNL tijekom 5 godina, utvrđen je malen ili nikakav porast rizika od raka dojke.

Usporedba

U žena u dobi od 50 do 79 godina, koje ne primjenjuju HNL, kod prosječno 9 do 17 na 1000 bit će dijagnosticiran rak dojke tijekom razdoblja od 5 godina. U žena u dobi od 50 do 79 godina, koje primjenjuju estrogensko-progestagenski HNL tijekom 5 godina, bit će 13 do 23 slučaja na 1000 korisnica (tj. dodatnih 4 do 6 slučajeva).

Redovito kontrolirajte svoje dojke. Obratite se svom liječniku ako primijetite bilo kakve promjene kao što su:

- uvlačenje kože
- promjene na bradavici
- bilo koju kvržicu koju možete vidjeti ili osjetiti

Nadalje, savjetuje se pristupiti programu mamografskog probira kad god Vam se to ponudi. Kod mamografskog probira, važno je da medicinskoj sestri / zdravstvenom radniku koji izvodi rtg-snimanje napomenete da koristite HNL, jer ono može povećati gustoću Vaših dojki što može utjecati na rezultat mamografske pretrage. Kada je gustoća dojki povećana, mamografijom se možda neće otkriti kvržice.

Rak jajnika

Rak jajnika je rijedak - puno rjeđi od raka dojke. Dugotrajna uporaba samog estrogenskog i kombiniranog estrogenskog-progestagenskog HNL-a povezana je s blago povišenim rizikom za rak jajnika.

Rizik za nastanak raka jajnika mijenja se sa dobi. Na primjer, u žena u dobi od 50 do 54 godina, koje ne upotrebljavaju HNL, kod oko 2 na 2000 bit će dijagnosticiran rak jajnika tijekom 5 godina. U žena koje upotrebljavaju HNL kroz 5 godina, bit će oko 3 slučaja na 2000 korisnica (tj. oko 1 dodatni slučaj).

Učinak HNL-a na srce i cirkulaciju

Krvni ugrušci u veni (tromboza)

Rizik od stvaranja krvnih ugrušaka u venama 1,3 do 3 puta je veći u žena koje upotrebljavaju HNL u usporedbi s onima koje ga ne upotrebljavaju, naročito tijekom prve godine korištenja.

Krvni ugrušci mogu biti ozbiljni, a ako jedan od njih dospije u pluća, može izazvati bol u prsištu, nedostatak zraka, nesvjesticu pa čak i smrt.

Veća je vjerojatnost da ćete dobiti krvni ugrušak u venama što ste stariji te ako se nešto od sljedećeg odnosi na Vas. Obavijestite svojeg liječnika ako se neke od ovih situacija odnose na Vas:

- ne možete hodati duže vrijeme zbog većeg kirurškog zahvata, ozljede ili bolesti (vidjeti također dio 3., ako morate biti podvrgnuti kirurškom zahvatu)
- jako ste pretili (BMI > 30 kg/m²);
- imate problem sa zgrušavanjem krvi zbog kojeg morate dugotrajno uzimati lijekove za sprječavanje zgrušavanja;
- netko od Vaših bliskih srodnika je imao ugrušak u nozi, plućima ili nekom drugom organu;
- imate sistemski lupus eritematosus (SLE);
- imate rak;

Za znakove o postojanju krvnog ugruška pogledajte „Prestanite primjenjivati [novoizumljeno ime] i odmah otiđite liječniku“.

Usporedba

Promatrajući žene koje su u 50-ima, a koje ne upotrebljavaju HNL, u prosjeku se tijekom 5 godina može očekivati da će kod 4 do 7 na 1000 njih doći do stvaranja ugruška u veni.

Za žene u 50-ima, a koje upotrebljavaju estrogensko-progestagenski HNL tijekom 5 godina, može se očekivati da će biti 9 do 12 slučajeva na 1000 korisnica (tj. 5 dodatnih slučajeva).

U žena koje su u 50-ima i kojima je odstranjena maternica, a koje upotrebljavaju samo estrogenski HNL tijekom 5 godina, bit će 5 do 8 slučajeva na 1000 korisnica (tj. 1 dodatni slučaj).

Srčana bolest (srčani udar)

Nema dokaza da će HNL spriječiti srčani udar.

U žena starijih od 60 godina koje upotrebljavaju estrogensko-progestagenski HNL vjerojatnost da će doći do srčanog udara blago je povećana u usporedbi s onima koje ne upotrebljavaju HNL.

U žena kojima je odstranjena maternica i koje upotrebljavaju samo estrogenski HNL rizik od pojave srčanog udara nije povećan.

Moždani udar

Rizik od pojave moždanog udara u žena koje upotrebljavaju HNL 1,5 puta je veći u usporedbi sa ženama koje ne upotrebljavaju HNL. Broj dodatnih slučajeva moždanog udara zbog upotrebe HNL povećavat će se s godinama.

Usporedba

Promatrajući žene koje su u 50-ima, a koje ne upotrebljavaju HNL, u prosjeku se tijekom 5 godina može očekivati da će kod 8 na 1000 njih doći do pojave moždanog udara. U žena koje su u 50-ima, a

koje upotrebljavaju HNL, bit će 11 slučajeva na 1000 korisnica u razdoblju od 5 godina (tj. 3 dodatna slučaja).

Ostala stanja

HNL neće spriječiti gubitak pamćenja. Postoje određeni dokazi o većem riziku od gubitka pamćenja u žena koje počinju primjenjivati HNL nakon 65. godine života. Savjetujte se sa svojim liječnikom.

Lokalne nuspojave

Intravaginalno primijenjen aplikator može uzrokovati manju lokalnu ozljedu.

Djeca i adolescenti

[**novozumljeno ime**] se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata.

○ **Drugi lijekovi i [**novozumljeno ime**]**

Ispitivanja interakcija [**novozumljeno ime**] s drugim lijekovima nisu provedena.

Recite svome liječniku ili ljekarniku ako uzimate, nedavno ste uzeli ili bi mogli uzeti/primijeniti bilo koje druge lijekove, uključujući i lijekove koji se nabavljaju bez recepta, biljne lijekove ili druge prirodne lijekove.

Neki lijekovi mogu utjecati na djelovanje [**novozumljeno ime**]. To može dovesti do nepravilnog krvarenja. Ovo se odnosi na sljedeće lijekove:

- lijekovi za epilepsiju (npr. barbiturati, fenitoin i karbamazepin)
- lijekovi za tuberkulozu (npr. rifampicin i rifabutin)
- lijekovi za liječenje infekcije HIV-om (npr. nevirapin, efavirenz, nelfinavir i ritonavir)
- biljni lijekovi koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*)

Laboratorijske pretrage

Ako morate obaviti krvne pretrage, recite liječniku ili osoblju laboratorija da koristite [**novozumljeno ime**], jer lijek može utjecati na rezultate nekih laboratorijskih pretraga.

○ **Trudnoća i dojenje**

[**Novozumljeno ime**] namijenjen je za primjenu samo u žena u postmenopauzi. Ako zatrudnite, prestanite primjenjivati [**novozumljeno ime**] i obratite se svojem liječniku. [**Novozumljeno ime**] se ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

○ **Upravljanje vozilima i strojevima**

Nema poznatog učinka.

[**Novozumljeno ime**] sadrži benzilni alkohol te cetilni i stearilni alkohol.

[Za lijekove Montavit upotrebno je koristiti sljedeću rečenicu]

[Novoizumljeno ime] sadrži benzilni alkohol, cetilni alkohol i propilenglikol

Ovaj lijek sadrži [količina u mg] mg benzilnog alkohola po jednoj primijenjenoj dozi. Benzilni alkohol može uzrokovati blagi lokalni nadražaj.

Cetilni i stearylni stearylni alkohol može uzrokovati lokalni nadražaj kože (npr. kontaktni dermatitis).

[Za lijekove Montavit potrebno je dodati sljedeću rečenicu]

Ovaj lijek sadrži [količina u mg] propilenglikola po jednoj primijenjenoj dozi. Propilenglikol sadržan u ovom lijeku može imati isti učinak kao pijenje alkohola i povećati vjerojatnost nuspojava. Propilenglikol može uzrokovati nadražaj kože.

- **Dio 3: Kako primjenjivati [novoizumljeno ime]**

[Tekst u nastavku mora se umetnuti u ovaj dio, a postojeći tekst izbrisati]

Uvijek primijenite [novoizumljeno ime] točno onako kako je opisano u ovoj uputi. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Liječnik će nastojati propisati Vam najnižu dozu potrebnu za liječenje Vaših simptoma tijekom što je moguće kraćeg vremena. Razgovarajte sa svojim liječnikom ako smatrate da Vam je doza prejaka ili nedovoljna.

- Primjenu [novoizumljeno ime] možete započeti bilo kojeg dana koji Vam najviše odgovara.
- [novoizumljeno ime] je krema koja se primjenjuje u rodnicu.
- [novoizumljeno ime] se mora primjenjivati pomoću aplikatora.
- Nakon svake primjene aplikator se mora očistiti toplom vodom.
- U slučaju da je aplikator oštećen, ne smijete ga upotrijebiti i obavijestite proizvođača.
- Nemojte primjenjivati [novoizumljeno ime] neposredno prije spolnog odnosa ili kao lubrikant kako biste spriječili moguću pojavu nuspojava kod partnera.
- Budite posebno oprezni prilikom uporabe [novoizumljeno ime] s proizvodima od lateksa (npr. kondomima, dijafragmama) jer sadrži pomoćne tvari (druge sastojke, posebice stearate) koji mogu smanjiti funkcionalnost takvih proizvoda pa ih stoga čine manje pouzdanima.
- Ako je sluznica Vaše rodnice vrlo osjetljiva, budite oprezni prilikom uvođenja aplikatora u rodnicu.

Koliko kreme primijeniti

- Prvi tjedan liječenja:

Unesite sadržaj jednog napunjenog aplikatora (= 2 g kreme) prije odlaska na spavanje svaki drugi dan (ostavite dva dana razmaka između svake doze).

- Od drugog do četvrtog tjedna liječenja:

Unesite sadržaj jednog napunjenog aplikatora (= 2 g kreme) prije odlaska na spavanje dva puta tjedno (ostavite 3 ili 4 dana razmaka između svake doze).

Nemojte primjenjivati [novoizumljeno ime] duže od 4 tjedna. Nemojte koristiti preostali sadržaj nakon dovršetka ciklusa liječenja.

[U ovom dijelu unijeti odlomak o primjeni kreme pomoću aplikatora. Ovaj dio u dijelu 3. nije izmijenjen tijekom ovog postupka]

[...]

[Sljedeći tekst mora se unijeti nakon odlomka „Očistite aplikator nakon uporabe“]

Koliko dugo morate nastaviti primjenjivati [novoizumljeno ime]?

[novoizumljeno ime] se ne smije primjenjivati duže o 4 tjedna.

Nije poznato uzrokuje li produženo liječenje ili ponovljeni ciklusi liječenja zadebljanje sluznice maternice (hiperplaziju endometrija) ili rak maternice (karcinom endometrija). Stoga se ne preporučuje liječenje duže od 4 tjedna. Ako simptomi vaginalne atrofije potraju nakon 4 tjedna, moraju se uzeti u obzir druge terapije. Obratite se svom liječniku.

Ako nastupi vaginalno krvarenje ili je ono oskudno (točkasto krvarenje), ili ako ta krvarenja potraju nakon što ste prestali primjenjivati [novoizumljeno ime], otidite na liječnički pregled. To može biti znak da se je sluznica maternice zadebljala.

- **Ako primijenite više [novoizumljeno ime] nego što ste trebali**

Ako unesete previše [novoizumljeno ime] pri jednoj primjeni, mogu se javiti nuspojave poput mučnine. Obratite se svojem liječniku ili ljekarniku.

- **Ako ste zaboravili primijeniti [novoizumljeno ime]**

Nemojte uzeti dvostruku dozu [novoizumljeno ime] kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Nastavite s liječenjem kao i do sada.

- **Ako prestanete primjenjivati kremu [novoizumljeno ime]**

Vaš će Vam liječnik objasniti učinke prestanka liječenja i kada da liječenje prekinete. Također će s Vama raspraviti i o drugim mogućnostima liječenja.

- **Ako se morate podvrći kirurškom zahvatu**

Ako se morate podvrći kirurškom zahvatu recite kirurgu da koristite [novoizumljeno ime] Možda ćete morati prekinuti primjenu [novoizumljeno ime] (vidjeti dio 2, Krvni ugrušci u veni).

- **Dio 4: Moguće nuspojave**

[Tekst u nastavku mora se umetnuti u ovaj dio, a postojeći tekst izbrisati]

Sljedeće bolesti zabilježene su češće u žena koje koriste lijekove za HNL u usporedbi sa ženama koje ih ne koriste:

- rak dojke
- nenormalni rast ili rak sluznice maternice (hiperplazija endometrija i karcinom endometrija)
- rak jajnika
- stvaranje krvnih ugrušaka u venama nogu ili pluća (venska tromboembolija)
- bolest srca
- moždani udar
- mogući gubitak pamćenja ako se s HNL-m započne nakon 65. godine života

Za više informacije o ovim nuspojavama, vidjeti dio 2.

Kao i svi drugi lijekovi, [novoizumljeno ime] može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Za izražavanje učestalosti nuspojava primjenjuju se sljedeće kategorije:

Vrlo često:	više od 1 na 10 liječenih žena
Često:	1 do 10 na 100 liječenih žena
Manje često:	1 do 10 na 1000 liječenih žena
Rijetko:	1 do 10 na 10 000 liječenih žena
Vrlo rijetko:	manje od 1 na 10 000 liječenih žena
Nepoznato:	učestalost se ne može utvrditi iz dostupnih podataka

Manje često: može nastupiti prolazna blaga lokalna nadraženost (npr. svrbež, peckanje) i blagi iscjedak.

Vrlo rijetko: alergijske reakcije.

[Sljedeća rečenica mora se izmijeniti]

Sljedeće nuspojave zabilježene su pri primjeni drugih lijekova za HNL:

- bolest žučnog mjehura
- razni kožni poremećaji:
- promjena boje kože, naročito na licu i vratu, poznato još kao „trudničke mrlje" (kloazma)
- bolni crvenkasti čvorovi na koži (nodozni eritem)
- osip s crvenilom u obliku mete ili ranama (multiformni eritem)

Često

depresija, ispadanje kose, bol u zglobovima, grčevi u nogama, abnormalno krvarenje iz maternice, bolne dojke, dojke osjetljive na dodir, povećanje dojki, iscjedak iz dojki, porast ili gubitak tjelesne težine, povećanje masnoća u krvi (triglicerida)

Manje često

upala rodnice uključujući infekciju genitalija uzrokovanu gljivicama, promjene spolne želje, poremećaji raspoloženja, omaglica, glavobolja, migrena, tjeskoba, nepodnošenje kontaktnih leća, stvaranje ugrušaka u veni (tromboza), mučnina, nadutost, bol u trbuhu, pojačana dlakavost, svrbež, osip, oteklina

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti <liječnika> <ili> <,> <ljekarnika> <ili medicinsku sestru>. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojave: navedenog u Dodatku V*. Prijavlivanjem nuspojave možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

[*Za tiskani materijal vidjeti uputu u QRD predlošku s pojašnjenjima.]

Ako bilo koja nuspojava postane ozbiljna ili ako primijetite nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi, obavijestite svojeg liječnika ili ljekarnika.