

Aneks III

Zmiany w odpowiednich punktach charakterystyki produktu leczniczego i ulotki dla pacjenta

Uwaga:

Zmiany w odpowiednich punktach charakterystyki produktu leczniczego i ulotki dla pacjenta zostały przyjęte w wyniku procedury arbitrażowej.

Druki informacyjne mogą zostać następnie zaktualizowane przez właściwe organy państwa członkowskiego w powiązaniu z odpowiednim referencyjnym państwem członkowskim, zgodnie z procedurami zawartymi w rozdziale 4. tytułu III dyrektywy 2001/83/WE.

A. Charakterystyka produktu leczniczego

- **Punkt 1 Nazwa produktu leczniczego**

[Moc w tym punkcie należy podawać w mikrogramach/g]

{Nazwa (własna) moc (mikrogramy/g)¹ postać farmaceutyczna}

[...]

- **Punkt 4.1 Wskazania do stosowania**

[Należy usunąć treść tego punktu i zastąpić poniższymi zapisami]

Leczenie objawów atrofii pochwy wywołanej niedoborem estrogenu u kobiet po menopauzie.

Doświadczenie w leczeniu kobiet w wieku powyżej 65 lat jest ograniczone.

- **Punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

[Poniższe zapisy należy wstawić, zastępując dotychczasową treść tego punktu]

Na początku leczenia objawów po menopauzie i w razie kontynuacji należy stosować produkt leczniczy w najmniejszej skutecznej dawce i możliwe najkrócej (patrz też punkt 4.4).

Droga podania:

krem do stosowania dopochwowego

Produkt [nazwa własna] należy podawać za pomocą aplikatora.

Po każdym podaniu aplikator należy umyć w ciepłej wodzie.

Leczenie można rozpocząć w dowolnym dogodnym dniu.

Produktu [nazwa własna] nie należy stosować bezpośrednio przed stosunkiem płciowym ani jako lubrykanta — pozwoli to uniknąć wystąpienia ewentualnych działań niepożądanych u partnera.

Stosowanie produktu [nazwa własna] wraz z wyrobami lateksowymi (np. prezerwatywy, kapturki dopochwowe) może ograniczyć działanie tych wyrobów i sprawić, że będą bardziej zawodne ze względu na zawartość w produkcie [nazwa własna] pewnych substancji pomocniczych (innych składników, zwłaszcza stearynianów).

Dawka początkowa: jedną dawkę produktu (= 2 g kremu) należy podać za pomocą wypełnionego aplikatora przed snem. W pierwszym tygodniu leczenia krem należy stosować co drugi dzień, tj. w odstępach 48-godzinnych.

Dawka podtrzymująca, stosowana przez maksymalnie 2–4 tygodnie: Jedną dawkę produktu (= 2 g kremu) należy podawać dwa razy w tygodniu za pomocą wypełnionego aplikatora przed snem.

Leczenie produktem [nazwa własna] należy stosować w postaci pojedynczego cyklu z maksymalnym czasem trwania leczenia wynoszącym 4 tygodnie.

Wpływ na bezpieczeństwo stosowania w odniesieniu do endometrium w przypadku przedłużonych i powtarzanych cykli leczenia nie jest znany. Ponieważ w trakcie stosowania produktu [nazwa własna]

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

dochodzi do ekspozycji ogólnoustrojowej, nie zaleca się długotrwałego leczenia, trwającego ponad 4 tygodnie. W przypadku stosowania produktu [nazwa własna] przez 4 tygodnie albo krócej nie jest konieczne dodatkowe stosowanie progestagenu. Jeżeli po upływie 4 tygodni objawy nie ustępują, należy rozważyć inne metody leczenia.

W przypadku wystąpienia nieoczekiwanego krwawienia stosowanie produktu [nazwa własna] należy wstrzymać do momentu wyjaśnienia przyczyny krwawienia (patrz punkt 4.4 dotyczący bezpieczeństwa stosowania w odniesieniu do endometrium).

W razie pominięcia dawki należy przyjąć ją gdy tylko pacjentka sobie o tym przypomni. Należy unikać podawania podwójnej dawki.

Doświadczenie w leczeniu kobiet w wieku powyżej 65 lat jest ograniczone.

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego [nazwa własna] nie należy stosować u dzieci i młodzieży.

• Punkt 4.3 Przeciwwskazania

[Poniższe zapisy należy wstawić, zastępując dotychczasową treść tego punktu]

Produktu [nazwa własna] nie należy stosować w następujących przypadkach:

- rak piersi — rozpoznany, w wywiadzie albo podejrzewany
- rozpoznanie lub podejrzenie nowotworów złośliwych zależnych od estrogenu (np. raka endometrium)
- niezdiagnozowane krwawienia z dróg rodnych
- nieleczony rozrost endometrium
- występująca obecnie lub w przeszłości żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna)
- rozpoznane zaburzenia zakrzepowe (np. niedobór białka C, białka S lub antytrombiny, patrz punkt 4.4)
- czynna lub przebyta niedawno choroba zakrzepowo-zatorowa tętnic (np. dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego)
- ostra choroba wątroby lub choroba wątroby w wywiadzie, do czasu, gdy wyniki badań czynnościowych wątroby nie powrócą do wartości prawidłowych
- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- porfiria.

• Punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

[Poniższe zapisy należy wstawić, zastępując dotychczasową treść tego punktu]

W leczeniu objawów po menopauzie stosowanie hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) należy rozpoczynać jedynie w przypadku występowania objawów, które niekorzystnie wpływają na jakość życia. We wszystkich przypadkach co najmniej raz w roku należy starannie oceniać ryzyko i korzyści

wynikające ze stosowania HTZ, a leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo korzyści będą przeważać nad ryzykiem.

Produktu [nazwa własna] nie należy stosować u pacjentek, które przyjmują układową HTZ.

Podczas stosowania produktu [nazwa własna] obserwuje się wzrost stężenia estradiolu w osoczu powyżej zakresu fizjologicznego właściwego u kobiet po menopauzie.

Mając na względzie bezpieczeństwo stosowania maksymalny czas trwania leczenia został ograniczony do 4 tygodni. Niezbędne jest monitorowanie w kierunku potencjalnego działania ogólnoustrojowego.

Badania lekarskie/kontrolne

Przed rozpoczęciem terapii hormonalnej lub jej wznowieniem należy zebrać pełny wywiad indywidualny i rodzinny. Na podstawie wywiadu oraz przeciwwskazań do stosowania i ostrzeżeń należy przeprowadzić badanie fizykalne (w tym badanie ginekologiczne oraz badanie piersi). W trakcie leczenia zaleca się okresowe badania kontrolne, których częstość i rodzaj należy dostosować indywidualnie do każdej pacjentki. Pacjentki należy poinformować, które zmiany w piersiach powinny zgłaszać lekarzowi lub pielęgniarce. Badania diagnostyczne, w tym odpowiednie badania obrazowe, np. mammografię, należy przeprowadzać według aktualnie przyjętego schematu badań przesiewowych, dostosowując go do potrzeb klinicznych pacjentki.

Stany wymagające szczególnej uwagi

Pacjentka wymaga wnikliwej obserwacji w przypadku, gdy którekolwiek z wymienionych niżej schorzeń występuje u niej obecnie, wystąpiło w przeszłości lub uległo nasileniu podczas ciąży bądź wcześniejszego leczenia hormonalnego. Należy przy tym uwzględnić fakt, że schorzenia te mogą wystąpić ponownie lub się nasilić podczas leczenia estrogenami są to w szczególności:

- mięśniaki gładkokomórkowe macicy (włókniaki macicy) lub endometrioza
- czynniki ryzyka zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (patrz niżej)
- czynniki ryzyka rozwoju nowotworów zależnych od estrogenu, np. rak piersi występujący u krewnych pierwszego stopnia
- nadciśnienie tętnicze
- choroby wątroby (np. gruczolak wątroby)
- cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi lub bez nich
- kamica żółciowa
- migrena lub (silne) bóle głowy
- toczeń rumieniowaty układowy
- stwierdzony w wywiadzie rozrost endometrium (patrz niżej)
- padaczka
- astma oskrzelowa
- otoskleroza.

Wskazania do natychmiastowego przerwania leczenia

Leczenie należy przerwać w przypadku stwierdzenia któregokolwiek przeciwwskazania oraz w następujących sytuacjach:

- żółtaczka lub pogorszenie czynności wątroby
- znaczny wzrost ciśnienia tętniczego
- wystąpienie po raz pierwszy migrenowych bólów głowy
- ciąża.

Rozrost i rak endometrium

U kobiet z zachowaną macicą ryzyko wystąpienia rozrostu i raka endometrium jest zwiększone w przypadku stosowania estrogenów w monoterapii przez dłuższy czas. W przypadku kobiet poddanych ogólnoustrojowej monoterapii estrogenowej w porównaniu z kobietami niestosującymi tych leków obserwuje się od 2- do 12-krotne zwiększenie ryzyka zachorowania na raka endometrium, w zależności od czasu trwania leczenia i stosowanej dawki estrogenów. Po przerwaniu leczenia ryzyko pozostaje zwiększone przez co najmniej 10 lat.

Ryzyko oszacowano na podstawie ekspozycji ogólnoustrojowej (HTZ). Bezpieczeństwo stosowania produktu [nazwa własna] w odniesieniu do endometrium w przypadku długotrwałego i powtarzanego leczenia nie zostało określone w badaniach klinicznych i przez to jest nieznane. Ponieważ w trakcie stosowania produktu [nazwa własna] dochodzi do ekspozycji ogólnoustrojowej, nie zaleca się jednorazowego cyklu trwającego dłużej niż 4 tygodnie (patrz punkt 4.2).

Jeśli kiedykolwiek w trakcie leczenia wystąpi krwawienie lub plamienie, lub utrzymują się one po zakończeniu leczenia, należy zbadać przyczynę (w diagnostyce można uwzględnić biopsję endometrium), aby wykluczyć nowotwór złośliwy endometrium.

Pacjentkę należy poinformować, aby skontaktowała się z lekarzem w przypadku pojawienia się krwawienia lub plamienia podczas stosowania produktu [nazwa własna].

Stymulacja estrogenami stosowanymi w monoterapii może prowadzić do przednowotworowych lub nowotworowych zmian w przetrwałych ogniskach endometriozy. Należy zatem ostrożnie stosować ten produkt u kobiet po histerektomii z powodu endometriozy, szczególnie w przypadku zdiagnozowania u nich przetrwałej endometriozy.

Rak piersi

Dostępne dowody wskazują na zwiększenie, proporcjonalnie do długości stosowania HTZ, ryzyka raka piersi u kobiet stosujących złożone produkty estrogenowo-progestagenowe, a także prawdopodobnie u kobiet stosujących w ramach HTZ wyłącznie preparaty estrogenowe.

W badaniu WHI nie stwierdzono zwiększonego ryzyka raka piersi u kobiet po histerektomii, stosujących jedynie estrogenową HTZ. W badaniach obserwacyjnych przeważnie zgłaszano niewielkie zwiększenie ryzyka raka piersi. Ryzyko było jednak znacznie mniejsze od ryzyka stwierdzanego w przypadku pacjentek stosujących złożone produkty estrogenowo-progestagenowe.

Zwiększone ryzyko uwidacznia się po kilku latach leczenia, ale powraca do wartości wyjściowych po kilku (maksymalnie pięciu) latach po przerwaniu leczenia.

Stosowanie HZT, a zwłaszcza skojarzone leczenie estrogenowo-progestagenowe, zwiększa gęstość mammograficzną piersi, co może utrudniać wykrycie raka tego narządu w badaniu radiologicznym.

Rak jajnika

Rak jajnika występuje znacznie rzadziej niż rak piersi.

Dane epidemiologiczne z dużej metaanalizy wskazują na nieznaczne zwiększenie ryzyka u kobiet przyjmujących w ramach HTZ wyłącznie produkty estrogenowe albo złożone produkty estrogenowo-progestagenowe, które uwidacznia się w ciągu 5 lat stosowania i zmniejsza się z upływem czasu po przerwaniu leczenia.

Wyniki innych badań, w tym badania WHI, wskazują, że ze stosowaniem produktów złożonych w ramach HZT wiąże się podobne albo nieznacznie mniejsze ryzyko (patrz punkt 4.8).

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Stosowanie HTZ wiąże się z 1,3-3-krotnym wzrostem ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ; tj. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej). Wystąpienie tego typu zdarzenia jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku stosowania HTZ niż później.

U pacjentek ze zdiagnozowanymi zaburzeniami zakrzepowymi ryzyko ŻChZZ jest zwiększone, a stosowanie HTZ może je dodatkowo podwyższyć. Z tego powodu stosowanie HTZ jest przeciwwskazane u tych pacjentek (patrz punkt 4.3).

Do rozpoznanych czynników ryzyka ŻChZZ zalicza się: stosowanie estrogenów, podeszły wiek, poważny zabieg chirurgiczny, otyłość wynikająca z długotrwałego okresu unieruchomienia (BMI >30 kg/m²), ciężę/okres poporodowy, toczeń rumieniowaty układowy oraz rak. Nie ustalono wspólnego stanowiska w sprawie potencjalnego wpływu żyłaków na występowanie ŻChZZ.

Podobnie jak w przypadku wszystkich pacjentów po zabiegach chirurgicznych, należy rozważyć zastosowanie środków profilaktycznych zapobiegających ŻChZZ po zabiegu. Jeśli po planowym zabiegu chirurgicznym przewiduje się długotrwałe unieruchomienie pacjentki, zaleca się przerwanie stosowania produktu [nazwa własna]. Kobietom bez ŻChZZ w wywiadzie, ale których krewny pierwszego stopnia chorował na zakrzepicę w młodym wieku, można zaproponować badania przesiewowe po starannym omówieniu związanych z nimi ograniczeń (w badaniach przesiewowych można wykryć jedynie niektóre zaburzenia zakrzepowe).

Jeśli u pacjentki zdiagnozowano zaburzenia zakrzepowe, które mają związek z zakrzepicą żył wykrytą u pozostałych członków rodziny, lub jeżeli zaburzenia są ciężkie (np. niedobór antytrombiny, białka S lub białka C bądź skojarzenie kilku zaburzeń), stosowanie HTZ jest przeciwwskazane.

U kobiet stosujących już przewlekłe leczenie przeciwzakrzepowe należy starannie rozważyć stosunek korzyści ze stosowania HTZ do związanego z nią ryzyka.

Jeśli po rozpoczęciu leczenia wystąpi ŻChZZ, należy przerwać leczenie. Należy poinformować pacjentki o konieczności niezwłocznego kontaktu z lekarzem w przypadku wystąpienia potencjalnego objawu zdarzenia zakrzepowo-zatorowego (np. bolesnego obrzęku nogi, nagłego bólu w klatce piersiowej, duszności).

Choroba niedokrwienna serca

Badania randomizowane z grupą kontrolną nie przyniosły dowodów na to, aby stosowanie w ramach HTZ złożonych produktów estrogenowo-progestagenowych oraz estrogenowych miało chronić przed zawałem mięśnia sercowego, niezależnie od występowania choroby niedokrwiennej serca.

Dane z badań randomizowanych z grupą kontrolną nie wykazały zwiększonego ryzyka wystąpienia choroby wieńcowej u kobiet po histerektomii, stosujących monoterapię estrogenową.

Niedokrwienny udar mózgu

Stosowanie złożonych produktów estrogenowo-progestagenowych oraz produktów estrogenowych wiąże się z nawet 1,5-krotnym zwiększeniem ryzyka udaru niedokrwienego mózgu. Ryzyko względne nie zmienia się z wiekiem ani z upływem czasu, jaki upłynął od menopauzy. Jednak ze względu na to,

że wyjściowe ryzyko udaru mózgu jest ściśle zależne od wieku, ogólne ryzyko udaru mózgu u kobiet stosujących HTZ wzrasta z wiekiem.

Inne choroby/stany

Estrogeny mogą powodować zatrzymanie płynów w organizmie, dlatego należy uważnie obserwować pacjentki z zaburzeniami czynności serca lub nerek.

Kobiety z wcześniej występującą hipertriglicydemią powinny być ściśle kontrolowane w czasie terapii estrogenami lub HTZ, ponieważ zgłaszano rzadkie przypadki znacznego wzrostu stężeń triglicydów w osoczu, co prowadziło do zapalenia trzustki w przypadku stosowania terapii estrogenowej u pacjentek z tym zaburzeniem.

Estrogeny zwiększają stężenie globuliny wiążącej hormony tarczycy (TBG), co prowadzi do ogólnego wzrostu stężenia hormonów tarczycy (oznaczanego na podstawie wiązania jodu z białkiem [PBI]), zwiększenia stężenia T4 (oznaczanego metodą chromatografii kolumnowej lub radioimmunoenzymatycznie) lub stężenia T3 (oznaczanego radioimmunoenzymatycznie). Wychwył T3 na żywicy jest zmniejszony, co świadczy o podwyższeniu stężenia TBG. Stężenia wolnej T4 i wolnej T3 są niezmienione. Stężenia innych białek wiążących w surowicy mogą być podwyższone — np. globuliny wiążącej kortykosteroidy (CBG) czy globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG) — co prowadzi do wzrostu stężeń we krwi odpowiednio kortykosteroidów i steroidów płciowych. Stężenia frakcji wolnej lub biologicznie czynnej tych hormonów pozostają niezmienione. Zwiększone mogą być też stężenia innych białek osocza (substratu angiotensynogenu/reniny, alfa-1-antytrypsyny i ceruloplazminy).

Stosowanie HTZ nie poprawia funkcji poznawczych. Istnieją pewne dowody z badania WHI, wskazujące na zwiększenie prawdopodobieństwa otępienia u kobiet, które rozpoczęły w sposób ciągły stosowanie produktów złożonej lub estrogenowej HTZ w wieku powyżej 65 lat.

Miejscowe zdarzenia niepożądane

Aplikator do podawania dopochwowego może wywoływać niewielkie urazy miejscowe, zwłaszcza u kobiet z ciężką postacią atrofii pochwy.

Substancje pomocnicze alkohol benzylowy i alkohol cetylostearylowy

[Poniższe zdanie należy zastosować w miejsce zdania powyższego tylko dla produktów Montavit]

Substancje pomocnicze alkohol benzylowy, alkohol cetylostearylowy i glikol propylenowy

Ten produkt leczniczy zawiera [ilość w mg] alkoholu benzylowego w każdej podawanej za pomocą aplikatora dawce. Alkohol benzylowy może powodować łagodne podrażnienie miejscowe. Ten produkt leczniczy zawiera alkohol cetylostearylowy, który może powodować miejscowe podrażnienie skóry (np. kontaktowe zapalenie skóry).

[Dodatkowe zapisy dla produktów Montavit umieścić w tym miejscu]

Ten produkt leczniczy zawiera [ilość w mg] glikolu propylenowego w każdej podawanej za pomocą aplikatora dawce.

- **Punkt 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

[Poniższe zapisy należy wstawić, zastępując dotychczasową treść tego punktu]

Nie przeprowadzono badań nad interakcjami produktu [nazwa własna] z innymi produktami leczniczymi.

Metabolizm estrogenów może być jednak zwiększony w przypadku jednoczesnego stosowania substancji będących induktorami enzymów metabolizujących leki, zwłaszcza enzymów cytochromu P450, do których zalicza się leki przeciwpadaczkowe (np. fenobarbital, fenytoina, karbamazepina) oraz leki stosowane w zakażeniach (np. ryfampicyna, ryfabutyna, newirapina, efawirenz).

Rytonawir i nelfinawir, choć same wykazują silne działanie hamujące, to podawane wraz z hormonami steroidowymi wykazują działanie odwrotne, tj. indukujące. Produkty ziołowe zawierające ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) mogą indukować metabolizm estrogenów.

W aspekcie klinicznym zwiększony metabolizm estrogenów może prowadzić do ograniczenia ich działania i zmian w profilu krwawień z macicy.

W przypadku podania dopochwowego nie występuje efekt pierwszego przejścia, a więc leki indukujące enzymy mogą mieć słabszy wpływ na estrogeny podawane dopochwowo w porównaniu z hormonami przyjmowanymi doustnie.

- **Punkt 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

[Poniższe zapisy należy wstawić w tym punkcie, a dotychczasową treść należy usunąć]

Ciąża

Stosowanie produktu [nazwa własna] nie jest wskazane w ciąży. Jeśli w trakcie leczenia produktem [nazwa własna] zostanie stwierdzona ciąża, leczenie należy natychmiast przerwać. Wyniki większości przeprowadzonych dotychczas badań epidemiologicznych dotyczących niezamierzonej ekspozycji płodu na estrogeny wskazują na brak działania teratogennego czy fetotoksycznego na płód.

Karmienie piersią

Produktu [nazwa własna] nie należy stosować podczas karmienia piersią.

- **Punkt 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

[Poniższe zapisy należy wstawić w tym punkcie, a dotychczasową treść należy usunąć]

Jest mało prawdopodobne, aby produkt [nazwa własna] wpływał na czujność lub koordynację.

- **Punkt 4.8 Działania niepożądane**

[Poniższe zapisy należy wstawić w tym punkcie, a dotychczasową treść należy usunąć]

Doświadczenie po wprowadzeniu do obrotu

Zgłaszano następujące działania niepożądane związane z produktem [nazwa własna]:

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
---------------------------------------------	----------------------------------------------------	---------------------------------

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Przemijające, łagodne podrażnienie miejscowe (np. świąd, pieczenie) Niewielkie upławy	Reakcja nadwrażliwości skórnej (alergiczny wyprysk kontaktowy)
---------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------

Z doustnymi lub przezskórnymi lekami estrogenowymi (działanie klasy leków) wiązały się następujące działania niepożądane:

Klasyfikacja układów i narządów	Często ≥1/100 do <1/10 (≥1% do <10%)	Niezbyt często >1/1000 do <1/100 (>0,1% do <1%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zapalenie pochwy, w tym kandydoza (drożdżycy) pochwy
Zaburzenia układu immunologicznego		Redakcje nadwrażliwości
Zaburzenia psychiczne	Depresja	Zmiany libido, zaburzenia nastroju
Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty głowy, ból głowy, migrena, lęk
Zaburzenia oka		Nietolerancja soczewek kontaktowych
Zaburzenia naczyniowe		Zakrzepica żył, zatorowość płucna
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności, wzdęcia, ból brzucha
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Choroby pęcherzyka żółciowego
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie	Ostuda/melasma, hirsutyzm, świąd, wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Artralgia, kurcze mięśni nóg	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Nieprawidłowe krwawienie z macicy (krwawienie/plamienie w trakcie cyklu), ból piersi, tkliwość piersi, powiększenie piersi, wysięk z piersi, upławy	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Obrzęk

Badania diagnostyczne	Zmiany masy ciała (wzrost albo spadek), zwiększone stężenie triglicerydów	
-----------------------	---------------------------------------------------------------------------	--

Inne zagrożenia

W związku z leczeniem estrogenami/progestagenami zgłaszano inne działania niepożądane:

- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, plamica naczyńowa
- prawdopodobne otępienie u pacjentek w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 4.4)
- choroby pęcherzyka żółciowego.

Ryzyko raka piersi

- U kobiet stosujących złożone produkty estrogenowo-progestagenowe przez ponad 5 lat zgłaszano maksymalnie 2-krotne zwiększenie ryzyka rozwoju raka piersi.
- U pacjentek leczonych wyłącznie estrogenami ryzyko jest zwiększone w znacznie mniejszym stopniu niż u pacjentek stosujących estrogeny w skojarzeniu z progestagenami.
- Ryzyko jest zależne od długości leczenia (patrz punkt 4.4).
- Przedstawiono wyniki największego randomizowanego badania z grupą kontrolną placebo (badania WHI) i największego badania epidemiologicznego (MWS).

Badanie MWS (Million Women Study) – szacowane dodatkowe ryzyko raka piersi po 5 latach stosowania

Grupa wiekowa (lata)	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ przez 5 lat*	Współczynnik ryzyka[#]	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ przez 5 lat (95% przedział ufności [CI])
		Estrogenowa -tylko- HTZ	
50 – 65	9 – 12	1,2	1 – 2 (0 – 3)
		Skojarzone leczenie estrogenowo-progestagenowe	
50 – 65	9 – 12	1,7	6 (5 – 7)
* Oszacowano na podstawie wyjściowego współczynnika zachorowalności w krajach rozwiniętych. # Ogólny współczynnik ryzyka. Wartość współczynnika ryzyka nie jest stała, lecz zwiększa się wraz z czasem stosowania. Uwaga: Ze względu na różnice wyjściowej zachorowalności na raka piersi w poszczególnych państwach UE proporcjonalnie zmieni się również liczba dodatkowych przypadków raka piersi.			

Prowadzone w Stanach Zjednoczonych badania WHI – dodatkowe ryzyko rozwoju raka piersi po 5 latach stosowania

Grupa wiekowa (lata)	Zachorowalność na 1000 kobiet w grupie placebo w okresie 5 lat	Współczynnik ryzyka i 95% CI	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ przez 5 lat (95% CI)
Wyłącznie estrogeny (CEE)			
50 – 79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6 – 0)*
Skojarzenie estrogen-progestagen (CEE+MPA) #			
50 – 79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0 – 9)
* Badanie WHI z udziałem kobiet po usunięciu macicy, w którym nie wykazano zwiększenia ryzyka raka piersi. # Po ograniczeniu analizy do kobiet, które nie stosowały HTZ przed badaniem, nie wykazano widocznego zwiększenia ryzyka podczas pierwszych 5 lat leczenia; po 5 latach ryzyko było większe niż w przypadku kobiet niestosujących tych leków.			

Rozrost i rak endometrium

Kobiety po menopauzie z zachowaną macicą

Ryzyko wystąpienia raka endometrium u kobiet z zachowaną macicą niestosujących HTZ wynosi około 5 na 1000 kobiet. Zależnie od czasu trwania stosowania produktów z samym estrogenem i jego dawki wzrost ryzyka wystąpienia raka endometrium w badaniach epidemiologicznych wynosił od 5 do 55 dodatkowych przypadków rozpoznawanych na każde 1000 kobiet w wieku pomiędzy 50 a 65 lat.

Rak jajnika

Stosowanie HTZ z samym estrogenem lub złożonych produktów estrogenowo-progestagenowych wiąże się z nieznacznym zwiększeniem ryzyka wystąpienia raka jajnika (patrz punkt 4.4).

W metaanalizie obejmującej 52 badania epidemiologiczne wykazano zwiększone ryzyko wystąpienia raka jajnika u kobiet stosujących obecnie HTZ w porównaniu z kobietami, które nigdy nie stosowały HTZ (ryzyko względne [RR] 1,43; 95% CI 1,31–1,56). W grupie kobiet w wieku od 50 do 54 lat stosujących HTZ przez 5 lat jest to jeden dodatkowy przypadek na 2000 przyjmujących tę terapię. W przypadku kobiet w wieku od 50 do 54 lat, które nie stosują HTZ, rak jajnika zostanie rozpoznany u około 2 na 2000 kobiet w okresie 5 lat.

Ryzyko wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Stosowanie HTZ wiąże się z 1,3-3-krotnym wzrostem względnego ryzyka rozwoju żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (tj. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej). Wystąpienie tego typu zdarzenia jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku stosowania terapii hormonalnej (patrz punkt 4.4). Poniżej przedstawiono wyniki badań WHI:

Badania WHI – dodatkowe ryzyko ŻChZZ po 5 latach stosowania

Grupa wiekowa (lata)	Zachorowalność na 1000 kobiet w grupie placebo w okresie 5 lat	Współczynnik ryzyka i 95% CI	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ
Jedynie doustna terapia estrogenowa*			
50 – 79	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3 – 10)
Doustny złożony produkt estrogenowo-progestagenowy			
50 – 79	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1 – 13)
* Badanie w grupie kobiet po usunięciu macicy.			

Ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej

Ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej jest nieznacznie zwiększone u pacjentek w wieku powyżej 60 lat stosujących w ramach HTZ złożone produkty estrogenowo-progestagenowe (patrz punkt 4.4).

Ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu

Stosowanie HTZ z samym estrogenem i estrogenów w skojarzeniu z progestagenami wiąże się z maksymalnie 1,5-krotnym zwiększeniem ryzyka względnego wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu. Podczas stosowania HTZ ryzyko wystąpienia udaru krwotocznego mózgu nie jest zwiększone.

To względne ryzyko nie zależy od wieku ani czasu stosowania, jednak ze względu na to, że wyjściowe ryzyko udaru jest ściśle zależne od wieku, całkowite ryzyko wystąpienia udaru u kobiet stosujących HTZ wzrasta wraz z wiekiem (patrz punkt 4.4).

Łączone badania WHI – dodatkowe ryzyko rozwoju wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu* po 5 latach stosowania

Grupa wiekowa (lata)	Zachorowalność na 1000 kobiet w grupie placebo w okresie 5 lat	Współczynnik ryzyka i 95% CI	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ w okresie 5 lat
50 – 59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1 –5)
<i>* Nie różnicowano udaru niedokrwiennego i krwotocznego mózgu.</i>			

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.*

*[*W wydrukowanych materiałach należy uzupełnić zgodnie z wytycznymi wzorca QRD z objaśnieniami (annotated QRD template).]*

- **Punkt 4.9 Przedawkowanie**

[Poniższe zapisy należy wstawić w tym punkcie. Dotychczasową treść należy usunąć.]

Po przypadkowym lub celowym przyjęciu dużych ilości produktu [nazwa własna] mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, nudności itp. Stosuje się leczenie objawowe.

- **Punkt 5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

[...]

[Poniższy zapis należy wstawić w tym punkcie.]

Substancja czynna produktu, syntetyczny 17 β -estradiol, jest identyczna pod względem biologicznym i chemicznym z endogennym estradiolem ludzkim.

Estrogen stosowany dopochwowo łagodzi objawy atrofilii pochwy wywołanej niedoborem estrogenu u kobiet po menopauzie.

Ustąpienie objawów ze strony pochwy uzyskiwano w ciągu pierwszych 4 tygodni leczenia.

- **Punkt 5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

[Poniższe zapisy należy wstawić w tym punkcie. Dotychczasową treść należy usunąć.]

Po zastosowaniu dopochwowym estradiol jest wchłaniany z warstwy nabłonkowej pochwy i przechodzi do krwiobiegu w stężeniu, które przekracza zakres właściwy dla wieku po menopauzie.

Po podaniu pojedynczej dawki 2 g produktu [nazwa własna], równoważnej 200 µg E2, stwierdzono następujące wartości: $AUC_{0-36} = 1285,2 \text{ pg/ml}\cdot\text{h}$ i $C_{\max} = 103,5 \text{ pg/ml}$. Średnia geometryczna okresu półtrwania E2 wynosiła 5,05 godziny, przy dużej zmienności międzyosobniczej.

W czterotygodniowym badaniu z dawkami wielokrotnymi średnie stężenie estradiolu w surowicy w punkcie wyjściowym i stężenie minimalne przed podaniem następczej dawki (oszacowane po około 36 godzinach od podania ostatniej dawki badanego leku) wynosiło odpowiednio 6,4 pg/ml i 15,1 pg/ml. W badaniu tym nie określano wartości C_{\max} .

Estradiol jest szybko metabolizowany w wątrobie i przewodzie pokarmowym do estronu, a następnie do estriolu. Przekształcenie estradiolu do estriolu jest nieodwracalne. Estriol jest w ponad 95% wydalany z moczem, głównie w postaci glukuronidów.

- **Punkt 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

[Poniższe zapisy należy wstawić w tym punkcie. Dotychczasową treść należy usunąć.]

17β-estradiol jest dobrze poznaną substancją. Badania niekliniczne nie dostarczyły istotnych dodatkowych danych w zakresie bezpieczeństwa klinicznego poza już umieszczonymi w innych punktach ChPL.

B. Oznakowanie opakowań

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

{RODZAJ OPAKOWANIA}

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

{Nazwa (własna) moc (mikrogramy/g) postać farmaceutyczna}

{<substancja czynna> <substancje czynne>}

[...]

Tekst do zamieszczenia na opakowaniu zewnętrznym

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

[Poniższe zapisy należy wstawić w ramce w tym punkcie.]

Stosować tylko przez maksymalnie 4 tygodnie.

[...]

Tekst do zamieszczenia na opakowaniu bezpośrednim

5. INNE

[Poniższe zapisy należy wstawić w ramce w tym punkcie.]

Stosować tylko przez maksymalnie 4 tygodnie.

C. Ulotka dla pacjenta

- **Punkt 1. Co to jest lek [nazwa własna] i w jakim celu się go stosuje**

[Poniższe zapisy należy wstawić w tym punkcie.]

Lek [nazwa własna] należy do grupy leków dopochwowych stosowanych w hormonalnej terapii zastępczej (HTZ).

Stosuje się go w celu złagodzenia objawów menopauzy w pochwie, takich jak jej suchość lub podrażnienie. W medycynie taki stan nazywa się atrofią pochwy. Jest on spowodowany spadkiem stężenia estrogenów w organizmie, co jest zjawiskiem naturalnym po menopauzie.

Lek [nazwa własna] działa przez zastąpienie estrogenu, który w warunkach prawidłowych wytwarzają jajniki kobiet. Lek jest podawany do pochwy, aby hormon uwalniany był tam, gdzie powinien działać. Może to złagodzić uczucie dyskomfortu w pochwie.

- **Punkt 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku [nazwa własna]**

[Dotychczasową treść w tym punkcie należy usunąć i zastąpić poniższymi zapisami]

Podczas stosowania leku [nazwa własna] występuje wzrost stężenia estradiolu w osoczu powyżej zakresu fizjologicznego właściwego u kobiet po menopauzie. Dlatego ze względów bezpieczeństwa leku [nazwa własna] nie należy stosować dłużej niż przez 4 tygodnie.

Nie stosować leku [nazwa własna], jeśli pacjentka przyjmuje inne produkty HTZ, takie jak estrogen w postaci tabletek, plastrów lub żelu, stosowane w leczeniu uderzeń gorąca lub w zapobieganiu osteoporozie.

Wywiad medyczny i regularne kontrole

Stosowanie HTZ wiąże się z ryzykiem, które należy wziąć pod uwagę decydując się na rozpoczęcie stosowania leku [nazwa własna] albo na kontynuację jego przyjmowania.

Przed rozpoczęciem stosowania HTZ lekarz zbierze od pacjentki wywiad indywidualny i rodzinny. Lekarz może podjąć decyzję o przeprowadzeniu badania fizykalnego. Może ono obejmować w razie potrzeby badanie piersi i (lub) badanie ginekologiczne.

Należy zgłaszać się regularnie na przesiewowe badania piersi zgodnie z zaleceniem lekarza.

- **Kiedy nie stosować leku [nazwa własna]**

Jeśli dowolna z poniższych sytuacji dotyczy pacjentki. Jeśli pacjentka nie jest pewna któregokolwiek z poniższych punktów, należy skonsultować się z lekarzem przed zastosowaniem leku [nazwa własna].

Nie stosować leku [nazwa własna] jeśli

- pacjentka ma uczulenie (nadwrażliwość) na estradiol lub którykolwiek z pozostałych składników leku [nazwa własna] (wymienionych w punkcie 6 „Inne informacje”)
- obecnie lub kiedykolwiek w przeszłości u pacjentki rozpoznano raka piersi lub jeśli istnieje podejrzenie jego rozpoznania
- u pacjentki rozpoznano obecnie lub kiedykolwiek w przeszłości nowotwór wrażliwy na estrogeny, taki jak rak błony śluzowej macicy (endometrium), lub jeśli istnieje podejrzenie takiego nowotworu

- u pacjentki występują jakiegokolwiek niewyjaśnione krwawienia z dróg rodnych
- u pacjentki występuje nieleczone nadmierne pogrubienie błony śluzowej macicy (rozrost endometrium)
- obecnie lub kiedykolwiek w przeszłości u pacjentki rozpoznano obecność zakrzepów krwi w żyłach (zakrzepicę żylną), tj. w żyłach nóg (zakrzepica żył głębokich) lub w płucach (zatorowość płucna)
- u pacjentki występują zaburzenia krzepnięcia krwi (takie jak niedobór białka C, białka S lub antytrombiny)
- obecnie lub niedawno u pacjentki rozpoznano chorobę spowodowaną obecnością zakrzepów w naczyniach tętniczych, taką jak zawał serca, udar mózgu lub dusznica bolesna
- obecnie lub kiedykolwiek w przeszłości u pacjentki występowała choroba wątroby, a wyniki badań czynności wątroby nie powróciły do normy
- u pacjentki występuje rzadka choroba krwi — porfiria, która przekazywana jest wśród członków rodziny (dziedziczona).

Jeżeli którakolwiek z powyższych sytuacji wystąpi po raz pierwszy w trakcie stosowania leku [nazwa własna], należy natychmiast przerwać leczenie i niezwłocznie skonsultować się z lekarzem.

- o **Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek [nazwa własna]**

Jeśli u pacjentki kiedykolwiek występowały wymienione poniżej choroby, przed rozpoczęciem leczenia należy powiedzieć o tym lekarzowi, ponieważ w trakcie stosowania leku < nazwa własna > mogą one powrócić lub się nasilić. W takim przypadku należy odbywać częstsze wizyty kontrolne u lekarza.

- włókniaki macicy;
- obecność błony śluzowej poza macicą (endometrioza) lub nadmierny rozrost błony śluzowej macicy (rozrost endometrium) w wywiadzie;
- zwiększone ryzyko powstania zakrzepów krwi (patrz „Obecność zakrzepów krwi w naczyniach żylnych (zakrzepica)“);
- zwiększone ryzyko rozwoju nowotworu wrażliwego na estrogeny (np. rak piersi występował u matki, siostry lub babki);
- nadciśnienie tętnicze;
- choroba wątroby, taka jak łagodny nowotwór wątroby;
- cukrzyca;
- kamica żółciowa;
- migrena lub silne bóle głowy;
- choroba układu odpornościowego z zajęciem wielu narządów organizmu (toczeń rumieniowaty układowy);
- padaczka;
- astma;

- choroba wpływająca na błonę bębenkową i słuch (otoskleroza);
- bardzo wysokie stężenie tłuszczów (triglicerydów) w organizmie;
- zatrzymanie płynów w organizmie z powodu chorób serca lub nerek.
 - o **Należy przerwać stosowanie leku [nazwa własna] i natychmiast skontaktować się z lekarzem**

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z wymienionych niżej objawów podczas stosowania HTZ:

- dowolny z objawów opisanych w punkcie „Kiedy nie przyjmować leku [nazwa własna]”;
- zażółcenie skóry lub białkówki oczu (żółtaczka). Mogą to być objawy choroby wątroby;
- znaczne podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi (objawami mogą być ból głowy, uczucie zmęczenia, zawroty głowy);
- migrenowy ból głowy, występujący po raz pierwszy;
- zajście pacjentki w ciążę;
- wystąpienie objawów świadczących o obecności zakrzepów krwi, takich jak:
 - bolesny obrzęk i zaczerwienienie nóg;
 - nagły ból w klatce piersiowej;
 - trudności z oddychaniem.

Więcej informacji zamieszczono w punkcie „Obecność zakrzepów krwi w naczyniach żylnych (zakrzepica)”.

HTZ a nowotwory

Nadmierne pogrubienie błony śluzowej macicy (rozrost endometrium) oraz rak błony śluzowej macicy (rak endometrium)

Stosowanie HTZ zawierającej wyłącznie estrogeny zwiększa ryzyko nadmiernego pogrubienia błony śluzowej macicy (rozrostu endometrium) oraz raka błony śluzowej macicy (raka endometrium).

W przypadku stosowania leku [nazwa własna] przez 4 tygodnie albo krócej nie jest konieczne dodatkowe stosowanie progestagenu. Jednak w przypadku stosowania leku [nazwa własna] przez okres dłuższy od zalecanego, ryzyko nadmiernego pogrubienia błony śluzowej macicy jest nieznane.

W przypadku wystąpienia krwawienia lub plamienia albo utrzymywania się krwawienia po przerwaniu stosowania leku [nazwa własna] należy zgłosić się na wizytę u lekarza. Mogą być to objawy pogrubienia endometrium.

Rak piersi

Dowody wskazują na to, że stosowanie w ramach HTZ złożonych leków estrogenowo-progestagenowych, a przypuszczalnie także wyłącznie estrogenów, zwiększa ryzyko raka piersi. To dodatkowe ryzyko zależy od czasu stosowania HTZ. Dodatkowe ryzyko ujawnia się w ciągu kilku lat, jednak powraca do normy po kilku latach (najwyżej 5) po zakończeniu leczenia.

U kobiet po usunięciu macicy, stosujących w ramach HTZ wyłącznie estrogen przez 5 lat, występował nieznaczny wzrost ryzyka zachorowania na raka piersi albo nie obserwowano żadnego zwiększenia tego ryzyka.

Porównanie

Średnio u od 9 do 17 na 1000 kobiet w wieku od 50 do 79 lat niestosujących HTZ w okresie 5 lat rozpoznany zostanie rak piersi. W przypadku kobiet w wieku od 50 do 79 lat stosujących w ramach HTZ skojarzone leki estrogenowo-progestagenowe liczba przypadków raka piersi w okresie 5 lat wyniesie od 13 do 23 na 1000 pacjentek (tj. dodatkowe 4 do 6 przypadków).

Należy regularnie badać piersi. Należy zgłosić się do lekarza w przypadku zauważenia jakichkolwiek zmian, takich jak:

- wgłębienia w skórze
- zmiany w obrębie brodawek sutkowych
- jakiegokolwiek widoczne lub wyczuwalne guzki.

Ponadto zaleca się pacjentkom przystąpienie do programów mammograficznych badań przesiewowych w przypadku otrzymania takiej propozycji. Podczas mammograficznego badania przesiewowego pacjentka powinna poinformować pielęgniarkę/pracownika opieki zdrowotnej wykonującego badanie o stosowaniu HTZ, ponieważ terapia ta może zwiększać gęstość tkanki gruczołu piersiowego, co z kolei może wpływać na wynik mammografii. W przypadku zwiększonej gęstości tkanki badanie mammograficzne może uniemożliwić wykrycie wszystkich guzków.

Rak jajnika

Rak jajnika występuje rzadko — znacznie rzadziej niż rak piersi. Stosowanie HTZ zawierającej wyłącznie estrogen lub złożoną estrogenowo-progestagenową HTZ było związane z nieznacznie zwiększonym ryzykiem raka jajnika.

Ryzyko raka jajnika zależy od wieku. Na przykład u około 2 na 2000 kobiet w wieku od 50 do 54 lat niestosujących HTZ w okresie 5 lat rozpoznany zostanie rak jajnika. W przypadku kobiet, które stosowały HTZ przez 5 lat liczba przypadków raka jajnika wyniesie około 3 na 2000 pacjentek (tj. dodatkowy 1 przypadek).

Wpływ HTZ na czynność serca i układu krążenia

Obecność zakrzepów krwi w naczyniach żylnych (zakrzepica)

Ryzyko powstania zakrzepów krwi w naczyniach żylnych jest około 1,3 do 3-krotnie wyższe u pacjentek stosujących HTZ niż u pacjentek, które nie stosują takiej terapii, zwłaszcza w pierwszym roku leczenia.

Obecność zakrzepów krwi może być poważnym problemem, a jeśli jeden z nich przemieści się do płuc, może spowodować ból w klatce piersiowej, duszność, omdlenia, a nawet zgon.

Prawdopodobieństwo powstania zakrzepów krwi w naczyniach żylnych zwiększa się z wiekiem, a także w opisanych niżej sytuacjach. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli którakolwiek z tych sytuacji dotyczy pacjentki:

- pacjentka nie jest w stanie chodzić przez dłuższy czas z powodu poważnego zabiegu chirurgicznego, urazu lub choroby (patrz także punkt 3 „Jeśli konieczny jest zabieg chirurgiczny”);
- duża nadwaga (BMI >30 kg/m²);

- problemy z krzepnięciem krwi wymagające długotrwałego stosowania leków zapobiegających zakrzepom;
- stwierdzona kiedykolwiek obecność zakrzepów krwi w nogach, płucach lub innych narządach u bliskiego krewnego pacjentki;
- toczeń rumieniowaty układowy;
- choroba nowotworowa.

Objawy wystąpienia zakrzepu opisano w punkcie „Należy przerwać stosowanie leku [nazwa własna] i natychmiast skontaktować się z lekarzem”.

Porównanie

Wystąpienia zakrzepicy żyłnej można spodziewać się średnio u 4 do 7 na 1000 kobiet w wieku powyżej 50 lat, które nie stosują HTZ ponad 5 lat.

W przypadku kobiet w wieku powyżej 50 lat stosujących złożone leki estrogenowo-progestagenowe w ramach HTZ przez ponad 5 lat liczba przypadków wyniesie od 9 do 12 na 1000 pacjentek (tj. dodatkowe 5 przypadków).

W przypadku kobiet w wieku powyżej 50 lat po usunięciu macicy i stosujących HTZ zawierającą wyłącznie estrogeny HTZ przez ponad 5 lat liczba przypadków wyniesie od 5 do 8 na 1000 pacjentek (tj. dodatkowy 1 przypadek).

Choroba serca (zawał serca)

Nie ma dowodów na to, by HZT zapobiegała zawałowi mięśnia sercowego.

Kobiety w wieku powyżej 60 lat, które stosują leki estrogenowo-progestagenowe w ramach HTZ są nieco bardziej podatne na wystąpienie choroby serca niż kobiety niestosujące HTZ.

W przypadku kobiet po usunięciu macicy, leczonych wyłącznie estrogenami, nie występuje zwiększone ryzyko choroby serca.

Udar mózgu

Ryzyko udaru mózgu jest około 1,5-krotnie wyższe u pacjentek stosujących HTZ niż u pacjentek, które nie stosują takiej terapii. Liczba dodatkowych przypadków udaru mózgu spowodowanych stosowaniem HTZ zwiększa się z wiekiem.

Porównanie

Wystąpienia udaru mózgu w okresie 5 lat można spodziewać się średnio u 8 na 1000 kobiet w wieku powyżej 50 lat, które nie stosują HTZ. W przypadku kobiet w wieku powyżej 50 lat stosujących HTZ liczba przypadków udaru mózgu wyniesie 11 na 1000 pacjentek w ciągu 5 lat (tj. dodatkowe 3 przypadki).

Inne schorzenia

HTZ nie zapobiega pogorszeniu pamięci. Pewne dowody wskazują na zwiększenie ryzyka pogorszenia pamięci u kobiet, które rozpoczęły stosowanie HTZ w wieku powyżej 65 lat. Należy zasięgnąć porady lekarza.

Miejscowe zdarzenia niepożądane

Aplikator do podawania dopochwowego może wywoływać niewielkie urazy miejscowe.

Dzieci i młodzież

Leku [nazwa własna] nie należy stosować u dzieci i młodzieży.

○ **Lek [nazwa własna] a inne leki**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji leku [nazwa własna] z innymi lekami.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjentkę obecnie lub ostatnio, a także o lekach wydawanych bez recepty, lekach ziołowych lub innych lekach naturalnych.

Niektóre leki mogą zakłócać działanie leku [nazwa własna]. Może to prowadzić do nieregularnego krwawienia. Dotyczy to następujących leków:

- leki stosowane w przypadku padaczki (np. barbiturany, fenytoina i karbamazepina)
- leki stosowane w leczeniu gruźlicy (np. ryfampicyna i ryfabutyna)
- leki stosowane w leczeniu zakażenia HIV (np. newirapina, efawirenz, nelfinawir i rytonawir)
- produkty lecznicze ziołowe zawierające ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*).

Badania laboratoryjne

Jeśli konieczne jest wykonanie u pacjentki badania krwi, to pacjentka powinna poinformować lekarza lub personel laboratoryjny o przyjmowaniu leku [nazwa własna], ponieważ lek ten może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych.

○ **Ciąża i karmienie piersią**

Lek [nazwa własna] przeznaczony jest do stosowania wyłącznie u kobiet po menopauzie. Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę należy przerwać stosowanie leku [nazwa własna] i skonsultować się z lekarzem. Leku [nazwa własna] nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

○ **Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn**

Nie ma potwierdzonego wpływu.

Lek [nazwa własna] zawiera alkohol benzylowy i alkohol cetylostearylowy

[Poniższe zdanie należy zastosować w miejsce powyższego dla produktów Montavit]

Lek [nazwa własna] zawiera alkohol benzylowy, alkohol cetylostearylowy i glikol propylenowy

Ten lek zawiera [ilość w mg] mg alkoholu benzylowego w każdej podawanej za pomocą aplikatora dawce. Alkohol benzylowy może powodować łagodne podrażnienie miejscowe.

Alkohol cetylostearylowy może powodować miejscowe podrażnienie skóry (np. kontaktowe zapalenie skóry).

[Poniższe zdanie należy dodać dla produktów Montavit]

Ten lek zawiera [ilość w mg] glikolu propylenowego w każdej podawanej za pomocą aplikatora dawce. Glikol propylenowy zawarty w tym leku może mieć takie samo działanie, jak spożywanie alkoholu, i może zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych. Glikol propylenowy może powodować podrażnienia skóry.

- **Punkt 3. Jak stosować lek [nazwa własna]**

[Poniższe zapisy należy wstawić w tym punkcie, a całą dotychczasową treść należy usunąć]

Lek [nazwa własna] należy zawsze stosować dokładnie tak, jak to opisano w niniejszej ulotce dla pacjenta. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lekarz będzie dążył do tego, aby zastosować najmniejszą skuteczną dawkę aby leczyć objawy tak krótko jak to konieczne. W przypadku wrażenia, że dawka jest zbyt mocna lub niewystarczająca, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

- Stosowanie leku [nazwa własna] można rozpocząć w dowolnym, dogodnym dniu.
- Lek [nazwa własna] ma postać kremu do stosowania dopochwowego.
- Lek [nazwa własna] należy podawać do pochwy za pomocą aplikatora.
- Po każdym użyciu aplikator należy umyć w ciepłej wodzie.
- W przypadku uszkodzenia aplikatora nie należy go używać i zawiadomić wytwórcę.
- Leku [nazwa własna] nie stosować bezpośrednio przed stosunkiem płciowym ani jako środka poślizgowego (lubrykanta) — pozwoli to uniknąć wystąpienia ewentualnych działań niepożądanych u partnera.
- Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku [nazwa własna] wraz z wyrobami lateksowymi (np. prezerwatywy, kapturki dopochwowe) ze względu na zawartość w leku substancji pomocniczych (innych składników, zwłaszcza stearynianów), które mogą pogorszyć działanie tych wyrobów i sprawić, że będą mniej niezawodne.
- Jeśli skóra pochwy pacjentki jest bardzo wrażliwa, należy zachować ostrożność podczas umieszczania aplikatora w pochwie.

Jaką ilość leku stosować

- Pierwszy tydzień leczenia:

Co drugi dzień (odstęp między kolejnymi dawkami powinien wynosić 2 dni) przed snem należy podać zawartość jednego wypełnionego aplikatora (= 2 g kremu).

- Drugi do czwartego tydzień leczenia:

Dwa razy w tygodniu (odstęp między kolejnymi dawkami powinien wynosić 3 lub 4 dni) przed snem należy podać zawartość jednego wypełnionego aplikatora (= 2 g kremu).

Nie stosować leku [nazwa własna] dłużej niż 4 tygodnie. Po zakończeniu cyklu leczenia nie zużywać pozostałości leku.

[W tym punkcie umieszczony jest opis stosowania kremu przy pomocy aplikatora. Niniejsza część punktu 3. nie została zmodyfikowana w trakcie procedury.]

[...]

[Poniższy tekst dodać po punkcie „Umyć aplikator po użyciu“.]

Jak długo należy stosować lek [nazwa własna]?

Leku [nazwa własna] nie należy stosować dłużej niż przez 4 tygodnie.

Nie wiadomo, czy długotrwałe leczenie lub powtarzane cykle leczenia spowodują pogrubienie błony śluzowej macicy (rozrost endometrium) albo raka trzonu macicy (raka endometrium). W związku z tym nie zaleca się długotrwałego, trwającego ponad 4 tygodnie leczenia. Jeżeli objawy zaniku błony śluzowej pochwy nie ustąpią po upływie 4 tygodni, należy rozważyć inne metody leczenia. Należy skonsultować się ze swoim lekarzem.

W przypadku wystąpienia krwawienia lub plamienia albo utrzymywania się krwawienia po przerwaniu stosowania leku [nazwa własna] należy zgłosić się do lekarza. Mogą być to objawy pogrubienia endometrium.

- **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku [nazwa własna]**

W przypadku jednorazowego zastosowania większej niż zalecana dawki leku [nazwa własna] mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak nudności. Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

- **Pominięcie zastosowania leku [nazwa własna]**

Nie należy stosować dawki podwójnej leku [nazwa własna] w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy kontynuować dotychczasowe stosowanie leku.

- **Przerwanie stosowania leku [nazwa własna]**

Lekarz wyjaśni skutki przerwania leczenia oraz poinformuje kiedy można przerwać leczenie. Lekarz przedstawi też pacjentce inne możliwości leczenia.

- **Jeśli konieczny jest zabieg chirurgiczny**

Jeśli u pacjentki zaplanowano zabieg chirurgiczny, należy powiedzieć chirurgowi o stosowaniu leku [nazwa własna]. Może być konieczne przerwanie stosowania leku [nazwa własna] (patrz punkt 2 „Obecność zakrzepów krwi w naczyniach żylnych”).

- **Punkt 4. Możliwe działania niepożądane**

[Poniższe zapisy należy wstawić w tym punkcie, a całą dotychczasową treść należy usunąć]

Wymienione niżej choroby zgłaszane są częściej u kobiet stosujących HTZ niż u kobiet, które nie stosują HTZ.

- rak piersi
- nadmierne pogrubienie lub nowotwór błony śluzowej macicy (rozrost i rak endometrium)
- rak jajnika
- zakrzepy krwi w naczyniach żylnych nóg lub płuc (żylna choroba zakrzepowo-zatorowa)
- choroba wieńcowa
- udar mózgu
- prawdopodobne pogorszenie pamięci, jeśli stosowanie HTZ rozpoczęto w wieku powyżej 65 lat

Więcej informacji na temat tych działań niepożądanych, patrz punkt 2.

Jak każdy lek, lek [nazwa własna] może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Poniższe kategorie są stosowane do określenia częstości występowania działań niepożądanych:

Bardzo często: u więcej niż 1 na 10 leczonych pacjentek
Często: u 1 do 10 na 100 leczonych pacjentek
Niezbyt często: u 1 do 10 na 1000 leczonych pacjentek
Rzadko: u 1 do 10 na 10 000 leczonych pacjentek
Bardzo rzadko: u mniej niż 1 na 10 000 leczonych pacjentek
Częstość nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Niezbyt często: może wystąpić chwilowe, łagodne, miejscowe podrażnienie (np. swędzenie, pieczenie) oraz niewielkie upławy.

Bardzo rzadko: reakcje alergiczne.

[Należy zmodyfikować poniższe zdanie.]

Dla innych leków stosowanych w ramach HTZ zgłaszano występowanie następujących działań niepożądanych:

- Choroby pęcherzyka żółciowego
- Różne zaburzenia skórne:
- przebarwienia skóry, szczególnie w obrębie twarzy i szyi, nazywane „plamami ciążowymi” (ostuda)
- bolesne, czerwone guzki na skórze (rumień guzowaty)

- wysypka z zaczerwienieniem w kształcie tarczy strzelniczej lub owrzodzeniem (rumień wielopostaciowy).

Często

Depresja, wypadanie włosów, ból stawów, kurcze mięśni nóg, nieprawidłowe krwawienie z dróg rodnych, ból piersi, tkliwość piersi, powiększenie piersi, wydzielina z piersi, wzrost albo spadek masy ciała, zwiększenie stężenia tłuszczów (triglicerydów) we krwi.

Niezbyt często

Zapalenie pochwy, w tym grzybicze zakażenie narządów płciowych, zmiany popędu seksualnego, zaburzenia nastroju, zawroty głowy, ból głowy, migrena, lęk, nietolerancja soczewek kontaktowych, zakrzepy w żyłę (zakrzepica), nudności, wzdęcia, ból brzucha, nadmierne owłosienie, świąd, wysypka, obrzęk.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym <lekarzowi> <, > <lub> <farmaceutce> <lub pielęgniarkę>. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V.* Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

[*W wydrukowanych materiałach należy uzupełnić zgodnie z wytycznymi wzorca QRD z objaśnieniami (annotated QRD template).]

Jeśli jakiegokolwiek występujące objawy niepożądane nasilą się lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce.