

Anexa III

Modificări ale punctelor relevante din informațiile referitoare la medicament

Notă:

Aceste modificări ale punctelor relevante din rezumatul caracteristicilor produsului și din prospect sunt rezultatul procedurii de sesizare.

Informațiile referitoare la medicament pot fi actualizate ulterior de autoritățile competente din statele membre, în consultare cu statul membru de referință, după caz, conform procedurilor prevăzute la titlul III capitolul 4 din Directiva 2001/83/CE.

A. Rezumatul caracteristicilor produsului

- **Punctul 1 Denumirea comercială a medicamentului**

[La acest punct, concentrația trebuie exprimată în micrograme/g]

{Numele (inventat) concentrația (în micrograme/g)¹ forma farmaceutică}

[...]

- **Punctul 4.1 Indicații terapeutice**

[Se elimină orice frază existentă la acest punct și se adaugă următoarele]

Tratamentul simptomelor de atrofie vaginală determinate de deficitul de estrogen la femeile în postmenopauză.

Experiența în tratarea femeilor cu vârsta de peste 65 de ani este limitată.

- **Punctul 4.2 Doze și mod de administrare**

[Trebuie inserat textul de mai jos, care înlocuiește textul existent la acest punct]

Pentru inițierea și continuarea tratamentului simptomelor postmenopauzei trebuie utilizată cea mai mică doză eficace, pentru cea mai scurtă durată (vezi și pct. 4.4).

Calea de administrare:

cremă pentru utilizare vaginală

[numele inventat] se administrează cu un aplicator.

După fiecare utilizare, aplicatorul trebuie curățat cu apă caldă.

Tratamentul poate fi început în orice zi convenabilă.

[numele inventat] nu trebuie utilizat imediat înainte de actul sexual sau ca lubrifiant, pentru a evita eventuale efecte nedorite la partener.

Utilizarea [numele inventat] în asociere cu produse din latex (de exemplu prezervative, diafragme) poate face aceste produse mai puțin funcționale, reducându-le fiabilitatea, deoarece [numele inventat] conține excipienți (alte substanțe, în special stearați).

Doză inițială: Se administrează o doză echivalentă cu un aplicator plin (= 2 g de cremă) înainte de a merge la culcare. Crema trebuie aplicată o dată la două zile, adică la intervale de 48 de ore, timp de o săptămână.

Doză de întreținere timp de 2 până la 4 săptămâni: Se administrează o doză echivalentă cu un aplicator plin (= 2 g de cremă) înainte de a merge la culcare, de două ori pe săptămână.

Tratamentul cu [numele inventat] se face într-un singur ciclu, timp de maximum 4 săptămâni.

Nu se cunosc efectele tratamentului prelungit sau ale ciclurilor repetate de tratament din punctul de vedere al siguranței endometriale. Având în vedere că în cursul tratamentului cu [numele inventat] are loc o expunere sistemică, nu se recomandă ca tratamentul să depășească 4 săptămâni. Nu este

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

necesară adăugarea unui progestativ când [numele inventat] se utilizează 4 săptămâni sau mai puțin. Dacă simptomele persistă mai mult de 4 săptămâni, trebuie luate în considerare terapii alternative.

Dacă apar sângerări neașteptate, tratamentul cu [numele inventat] trebuie întrerupt până la clarificarea cauzei sângerării (vezi pct. 4.4 privind siguranța endometrială).

Dacă se omite o doză, pacienta trebuie să și-o administreze imediat ce își amintește. Trebuie evitată administrarea unei doze duble.

Experiența în tratarea femeilor cu vârsta peste 65 de ani este limitată.

Copii și adolescenți

[numele inventat] este contraindicat la copii și adolescenți.

• Punctul 4.3 Contraindicații

[Trebuie inserat textul de mai jos, care înlocuiește textul existent la acest punct]

[numele inventat] este contraindicat în următoarele cazuri:

- cancer mamar cunoscut, în antecedente sau suspectat;
- tumori maligne estrogeno-dependente cunoscute sau suspectate (de exemplu, cancer endometrial);
- hemoragie genitală nediagnosticată;
- hiperplazie endometrială netratată;
- tromboembolie venoasă prezentă sau în antecedente (tromboză venoasă profundă, embolie pulmonară);
- tulburări trombofilice cunoscute (de exemplu, deficit de proteină C, de proteină S sau de antitrombină, vezi pct. 4.4);
- afecțiuni tromboembolice arteriale recente sau active (de exemplu, angină pectorală, infarct miocardic);
- boală hepatică acută sau în antecedente, dacă analizele funcției hepatice nu au revenit la valori normale;
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- porfirie.

• Punctul 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

[Trebuie inserat textul de mai jos, care înlocuiește textul existent la acest punct]

În ceea ce privește tratamentul simptomelor din perioada postmenopauză, terapia de substituție hormonală (TSH) trebuie inițiată numai pentru simptomele care afectează calitatea vieții. În toate cazurile trebuie efectuată evaluarea atentă a riscurilor și a beneficiilor, cel puțin o dată pe an, iar TSH trebuie continuată numai atâta timp cât beneficiile sunt mai mari decât riscurile.

[numele inventat] este contraindicat la pacientele care urmează TSH sistemică.

În timpul tratamentului cu [numele inventat], s-a constatat o creștere a nivelurilor plasmaticice de estradiol peste limitele fiziologice ale femeilor la postmenopauză.

Prin urmare, din motive de siguranță, durata maximă a tratamentului este limitată la 4 săptămâni. Se impune vigilență în privința eventualelor efecte sistemice.

Examinare medicală/monitoare

Înainte de începerea sau a reluării terapiei hormonale trebuie efectuată o anamneză personală și familială completă. Examinarea fizică (inclusiv cea a pelvisului și a sânilor) trebuie să aibă în vedere anamneza, precum și contraindicațiile și atenționările privind utilizarea. În cursul tratamentului se recomandă controale periodice, a căror frecvență și natură trebuie adaptate pentru fiecare femeie în parte. Pacientele trebuie informate asupra tipului de modificări apărute la nivelul sânilor care trebuie raportate medicului sau asistentei medicale. Investigațiile, inclusiv analizele imagistice adecvate, de exemplu mamografia, trebuie efectuate în conformitate cu practicile de screening acceptate în prezent și adaptate conform necesităților clinice individuale.

Afecțiuni care necesită supraveghere

Dacă sunt prezente, au apărut anterior și/sau s-au agravat în timpul sarcinii sau în timpul unui tratament hormonal anterior oricare dintre următoarele afecțiuni, pacienta trebuie supravegheată îndeaproape. Trebuie avut în vedere că aceste afecțiuni pot să recidiveze sau se pot agrava în cursul tratamentului cu estrogen, în special în caz de:

- leiomiom (fibroame uterine) sau endometrioză;
- factori de risc pentru afecțiuni tromboembolice (vezi mai jos);
- factori de risc pentru tumori estrogeno-dependente, de exemplu rude de gradul întâi cu cancer mamar;
- hipertensiune arterială;
- afecțiuni hepatice (de exemplu adenom hepatic);
- diabet zaharat cu sau fără complicații vasculare;
- litiază biliară;
- migrenă sau cefalee (severă);
- lupus eritematos sistemic;
- hiperplazie endometrială în antecedente (vezi mai jos);
- epilepsie;
- astm;
- otoscleroză.

Motive pentru întreruperea imediată a terapiei

Terapia trebuie oprită în cazul în care se descoperă o contraindicație și în următoarele situații:

- icter sau deteriorarea funcției hepatice;
- creștere semnificativă a tensiunii arteriale;
- debut recent de cefalee de tip migrenă;
- sarcină.

Hiperplazie endometrială și carcinom endometrial

La femeile cu uter intact, riscul de hiperplazie endometrială și de carcinom endometrial este crescut când se administrează estrogeni în monoterapie pe perioade îndelungate. Potrivit raportărilor, creșterea riscului de cancer endometrial la femeile aflate în tratament sistemic cu estrogen în monoterapie variază între 2 și 12 ori față de riscurile în cazul femeilor care nu utilizează această terapie, în funcție atât de durata tratamentului, cât și de doza de estrogen. Riscul rămâne mare cel puțin 10 ani după oprirea tratamentului.

Estimările privind riscurile au fost efectuate în urma unei expuneri sistemice (TSH). Siguranța endometrială a [numele inventat] în timpul tratamentului prelungit și al ciclurilor repetate de tratament nu a fost investigată în studii clinice și, prin urmare, este necunoscută. Având în vedere că în cursul tratamentului cu [numele inventat] are loc o expunere sistemică, nu se recomandă ca monoterapia să depășească durata maximă de 4 săptămâni (vezi pct. 4.2).

Dacă apar hemoragii sau pete de sânge oricând pe durata tratamentului, sau dacă acestea continuă după tratament, trebuie investigată cauza, inclusiv prin biopsie endometrială, pentru a exclude orice malignitate endometrială.

Femeia trebuie sfătuită să se adreseze medicului în cazul apariției de hemoragii sau pete de sânge în cursul tratamentului cu [numele inventat].

Stimularea estrogenică necompensată poate duce la transformări premaligne sau maligne ale focarelor reziduale de endometrioză. Prin urmare, se recomandă prudență în utilizarea acestui medicament la femeile cu histerectomie din cauza endometriozei, în special dacă sunt diagnosticate cu endometrioză reziduală.

Cancer mamar

Dovezile în ansamblu sugerează un risc crescut de cancer mamar la femeile care utilizează combinația estrogen-progestativ, posibil și la TSH cu estrogen în monoterapie; riscul depinde de durata administrării TSH.

Studiul întreprins de WHI (*Women's Health Initiative* – Inițiativa pentru sănătatea femeii) nu a constatat creșterea riscului de cancer mamar la femeile cu histerectomie care utilizează TSH cu estrogen în monoterapie. Studiile observaționale au raportat, în cea mai mare parte, o mică creștere a riscului de diagnosticare cu cancer mamar; această creștere este substanțial mai mică decât cea constatată la utilizatoarele combinațiilor estrogen-progestativ.

Riscul suplimentar devine evident după câțiva ani de utilizare, dar revine la nivelul inițial după câțiva ani (cel mult cinci) de la oprirea tratamentului.

TSH, în special tratamentul combinat estrogen-progestativ, mărește densitatea imaginilor mamografice, ceea ce poate influența nefavorabil depistarea radiologică a cancerului mamar.

Cancer ovarian

Cancerul ovarian este mult mai rar decât cancerul mamar.

Dovezile epidemiologice dintr-o metaanaliză de amploare sugerează un risc puțin crescut la femeile care primesc TSH cu estrogen în monoterapie sau în combinația estrogen-progestativ; acest risc devine evident pe parcursul a 5 ani de utilizare și scade cu timpul, după încetarea tratamentului.

Alte studii, inclusiv studiul WHI, sugerează că utilizarea unor terapii de substituție hormonală în combinație poate fi asociată cu un risc similar sau puțin mai mic (vezi pct. 4.8).

Tromboembolie venoasă

TSH este asociată cu un risc de 1,3-3 ori mai mare de tromboembolie venoasă (TEV), adică tromboză venoasă profundă sau embolie pulmonară. Apariția unui astfel de eveniment este mai probabilă în primul an de TSH decât mai târziu.

Pacientele cu status trombofilic cunoscut au un risc crescut de TEV, iar TSH poate mări acest risc. Prin urmare, TSH este contraindicată la aceste paciente (vezi pct. 4.3).

Printre factorii de risc general recunoscuți pentru TEV se numără utilizarea de estrogeni, vârsta înaintată, operații chirurgicale majore, imobilizare prelungită, obezitatea (IMC > 30 kg/m²), sarcina/perioada post-partum, lupusul eritematos sistemic (LES) și cancerul. Nu există un consens cu privire la un eventual rol al varicelor în etiologia TEV.

Ca pentru toți pacienții aflați în faza postoperatorie, trebuie luate în considerare măsuri de profilaxie pentru a preveni apariția TEV după operații chirurgicale. Dacă în urma unei operații chirurgicale electiv se preconizează imobilizare prelungită, se recomandă oprirea tratamentului cu [numele inventat]. La femeile fără antecedente personale de TEV, dar cu o rudă de gradul întâi cu antecedente de tromboză la vârstă tânără, se poate face un screening după o consiliere atentă cu privire la limitările acestei investigații (screeningul identifică doar o parte din defectele trombofilice).

TSH este contraindicată dacă se identifică un defect trombofilic care predispune la tromboză în rândul membrilor familiei sau dacă defectul este „sever” (de exemplu, deficit de antitrombină, deficit de proteină S sau deficit de proteină C, sau o combinație de defecte).

Femeile care sunt deja în tratament cronic cu un anticoagulant necesită o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc al utilizării TSH.

Dacă TEV apare după inițierea terapiei, medicamentul trebuie oprit. Pacientele trebuie sfătuite să se adreseze imediat medicului dacă identifică un simptom cu potențial tromboembolic (de exemplu, edem dureros la un membru inferior, durere bruscă în piept, dispnee).

Boală arterială coronariană (BAC)

În urma studiilor randomizate controlate nu s-a evidențiat niciun efect protector împotriva infarctului miocardic la femeile cu sau fără BAC cărora li s-a administrat tratament în combinația estrogen-progestativ sau TSH cu estrogen în monoterapie.

Datele din studiile randomizate controlate nu au constatat creșterea riscului de BAC la femeile cu histerectomie care utilizează estrogen în monoterapie.

Accident vascular cerebral ischemic

Tratamentul combinat estrogen-progestativ și monoterapia cu estrogen sunt asociate cu o creștere de până la 1,5 ori a riscului de accident vascular cerebral ischemic. Riscul relativ nu se modifică cu vârsta sau cu timpul scurs de la menopauză. Cu toate acestea, având în vedere că riscul inițial de accident vascular cerebral este puternic dependent de vârstă, riscul global de accident vascular cerebral la femeile care utilizează TSH crește cu vârsta.

Alte afecțiuni

Estrogenii pot cauza retenție de lichide, motiv pentru care pacientele cu disfuncție cardiacă sau renală trebuie monitorizate atent.

Femeile cu hipertrigliceridemie preexistentă trebuie urmărite atent în cursul terapiei de substituție estrogenică sau al terapiei de substituție hormonală, deoarece s-au raportat cazuri rare de creștere

semnificativă a trigliceridelor plasmatice, care au dus la pancreatită, în cursul terapiei cu estrogeni în prezența acestei afecțiuni.

Estrogenii măresc cantitatea de globulină care leagă hormonii tiroidieni (TBG), determinând creșterea valorilor hormonilor tiroidieni totali din circulație [măsurate prin iodul legat de proteine (PBI)], a concentrațiilor de T4 (pe coloană cromatografică sau prin dozare radioimunologică) sau a concentrațiilor de T3 (prin dozare radioimunologică). Captarea T3 pe rășini este scăzută, ceea ce reflectă creșterea TBG. Concentrațiile de T4 și T3 libere nu se modifică. Pot avea valori serice crescute și alte proteine de legare, și anume globulina care leagă hormonii corticosteroidi (CBG) sau globulina care leagă hormonii sexuali (SHBG), determinând creșterea corticosteroidilor și respectiv a steroizilor sexuali din circulație. Concentrațiile de hormoni liberi sau biologic activi sunt neschimbate. Pot fi crescute și valorile altor proteine plasmatice (substratul angiotensinogen/renină, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina).

TSH nu ameliorează funcția cognitivă. Printre rezultatele studiului WHI există unele dovezi de creștere a riscului de demență probabilă la femeile care încep TSH continuă cu estrogen în monoterapie sau în combinație după vârsta de 65 de ani.

Reacții adverse locale

Aplicatorul intravaginal poate cauza traume locale minore, în special la femeile cu atrofie vaginală gravă.

Excipienți: alcool benzilic și alcool cetilostearilic

[Pentru medicamentele Montavit, în locul frazei de mai sus se va folosi numai următoarea frază]

Excipienți: alcool benzilic, alcool cetilostearilic și propilenglicol

Acest medicament conține [cantitate în mg] alcool benzilic per doză de administrare. Alcoolul benzilic poate cauza iritații locale ușoare.

Acest medicament conține alcool cetilostearilic, care poate provoca iritații cutanate locale (de exemplu, dermatită de contact).

[La acest punct, medicamentele Montavit trebuie să menționeze în plus următoarele]

Acest medicament conține [cantitate în mg] propilenglicol per doză de administrare

- **Punctul 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

[Trebuie inserat textul de mai jos, care înlocuiește textul existent la acest punct]

Nu a fost investigat modul în care [numele inventat] interacționează cu alte medicamente.

Totuși, metabolizarea estrogenilor poate crește prin utilizarea concomitentă a substanțelor despre care se știe că induc enzime de metabolizare a medicamentelor, în special enzimele citocromului P450, cum sunt anticonvulsivile (de exemplu, fenobarbital, fenitoină, carbamazepină) și antiinfecțioasele (de exemplu, rifampicină, rifabutină, nevirapină, efavirenz).

Deși cunoscuți ca inhibitori puternici, ritonavirul și nelfinavirul prezintă, din contră, proprietăți inductoare când sunt utilizați concomitent cu hormoni steroidieni. Preparatele din plante care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) pot induce metabolizarea estrogenilor.

Clinic, creșterea metabolizării estrogenilor poate duce la scăderea efectului și la modificări ale profilului hemoragiilor uterine.

În cazul administrării vaginale este evitat efectul primului pasaj hepatic și, prin urmare, este posibil ca estrogenii aplicați intravaginal să fie mai puțin afectați de inductorii enzimatici decât hormonii administrați oral.

- **Punctul 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

[La acest punct trebuie inserat textul de mai jos, iar textul existent trebuie eliminat]

Sarcina

[numele inventat] este contraindicat în timpul sarcinii. În cazul apariției unei sarcini în timpul administrării [numele inventat], tratamentul trebuie oprit imediat. Rezultatele celor mai multe studii epidemiologice cu relevanță pentru expunerea fetală accidentală la estrogeni realizate până în prezent nu au indicat efecte teratogene sau fetotoxice.

Alăptarea

[numele inventat] nu poate fi utilizat în timpul alăptării.

- **Punctul 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

[La acest punct trebuie inserat textul de mai jos, iar textul existent trebuie eliminat]

Este puțin probabil ca [numele inventat] să afecteze vigilența sau coordonarea.

- **Punctul 4.8 Reacții adverse**

[La acest punct trebuie inserat textul de mai jos, iar textul existent trebuie eliminat]

Experiența ulterior punerii pe piață

Au fost raportate următoarele reacții adverse în asociere cu [numele inventat]:

Clasificare pe aparate, sisteme și organe (MedDRA)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Foarte rare ($< 1/10000$),
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Iritație locală ușoară, tranzitorie (de exemplu prurit, senzație de arsură). Secreții ușoare	Reacție cutanată de hipersensibilitate (eczemă alergică de contact)

Următoarele reacții adverse au fost asociate cu terapia cu estrogeni administrată pe cale orală și/sau transdermică (efecte de clasă):

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvente ≥ 1/100 până la < 1/10 (≥ 1 % și < 10 %)	Mai puțin frecvente > 1/1000 până la < 1/100 (> 0,1 % și < 1 %)
Infecții și infestări		Vaginită, inclusiv candidoză vaginală
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate
Tulburări psihice	Depresie	Modificări ale libidoului, tulburări de dispoziție
Tulburări ale sistemului nervos		Amețeli, dureri de cap, migrenă, anxietate
Tulburări oculare		Intoleranță la lentile de contact
Tulburări vasculare		Tromboză venoasă, embolie pulmonară
Tulburări gastrointestinale		Greață, balonare, durere abdominală
Tulburări hepatobiliare		Afecțiuni ale vezicii biliare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie	Cloasmă/melasmă cutanată, hirsutism, prurit, erupție cutanată
Tulburări musculoscheletice, ale țesutului conjunctiv și osoase	Artralgie, crampe la nivelul membrelor inferioare	
Tulburări ale aparatului genital și sânilor	Sângerare uterină anormală (sângerare neregulată/pete de sânge), dureri la nivelul sânilor, sensibilitate la atingerea sânilor, creșterea în volum a sânilor, scurgeri mamelonare, leucoree	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Edem
Investigații	Modificări ale greutatei corporale (creștere sau scădere), valori crescute ale trigliceridelor	

Alte riscuri

Au fost raportate și alte reacții adverse în asociere cu tratamentul combinat estrogen/progestativ:

- afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat: eritem polimorf, eritem nodos, purpură vasculară;
- apariție probabilă a demenței după vârsta de 65 de ani (vezi pct. 4.4);
- Afecțiuni ale vezicii biliare

Risc de cancer mamar

- A fost raportată o creștere de până la dublu a riscului de diagnosticare cu cancer mamar în rândul femeilor care urmează terapia combinată estrogen-progestativ mai mult de 5 ani.
- Orice creștere a riscului la utilizatoarele monoterapiei cu estrogen este substanțial mai mică decât cea observată la utilizatoarele combinației estrogen-progestativ.
- Nivelul riscului este dependent de durata utilizării (vezi pct. 4.4).
- Sunt prezentate rezultatele celui mai amplu studiu randomizat controlat cu placebo (studiul WHI) și ale celui mai amplu studiu epidemiologic (MWS).

Studiul Million Women Study – Risc suplimentar estimat de cancer de sân după 5 ani de utilizare

Grupa de vârstă (ani)	Cazuri suplimentare la 1000 de utilizatoare de TSH pe o perioadă de 5 ani*	Risc relativ#	Cazuri suplimentare la 1000 de utilizatoare de TSH pe o perioadă de 5 ani (IÎ 95 %)
TSH cu estrogen în monoterapie			
50 – 65	9 – 12	1,2	1 – 2 (0 – 3)
Combinație estrogen-progestativ			
50 – 65	9 – 12	1,7	6 (5 – 7)
* Preluate din ratele de incidență de referință din țările dezvoltate. # Risc relativ global. Riscul relativ nu este constant, ci crește odată cu creșterea duratei de utilizare. Notă: Întrucât incidența de fond a cancerului mamar diferă de la un stat UE la altul, numărul de cazuri suplimentare de cancer mamar se modifică, de asemenea, proporțional.			

Studiile WHI (SUA) – risc suplimentar de cancer de sân după 5 ani de utilizare

Grupa de vârstă (ani)	Incidența la 1000 de femei în grupul placebo pe o perioadă de 5 ani	Risc relativ și IÎ 95 %	Cazuri suplimentare la 1000 de utilizatoare de TSH pe o perioadă de 5 ani (IÎ 95 %)
CEE estrogen în monoterapie			
50 – 79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0)*
CEE+MPA estrogen și progestativ #			
50 – 79	17	1,2 (1,0 - 1,5)	+4 (0 - 9)
* Studiul WHI la femei cu histerectomie, care nu indică o creștere a riscului de cancer mamar. # Când analiza s-a limitat la femei care nu au utilizat TSH înainte de studiu, nu s-a evidențiat un risc crescut în primii 5 ani de tratament: după 5 ani de tratament, riscul a fost mai mare decât la femeile care nu au utilizat TSH.			

Hiperplazie endometrială și carcinom endometrial

Femei la menopauză cu uter

Riscul de cancer endometrial este de aproximativ 5 din 1 000 de femei cu uter care nu utilizează TSH. În funcție de durata utilizării estrogenului în monoterapie și de doza de estrogen, studiile epidemiologice au indicat o creștere a riscului de cancer endometrial care a variat între 5 și 55 de cazuri suplimentare diagnosticate la fiecare 1000 de femei cu vârste între 50 și 65 de ani.

Cancer ovarian

Utilizarea TSH cu estrogen în monoterapie sau a combinației estrogen-progestativ a fost asociată cu o ușoară creștere a riscului de cancer ovarian diagnosticat (vezi pct. 4.4).

O metaanaliză realizată pe baza a 52 de studii epidemiologice a raportat un risc crescut de cancer ovarian la femeile care utilizează TSH, comparativ cu cele care nu au folosit niciodată TSH (RR 1,43; IÎ 95 %, 1,31-1,56). În cazul femeilor cu vârsta cuprinsă între 50 și 54 de ani care au utilizat TSH timp de 5 ani rezultă aproximativ 1 caz suplimentar la 2000 de utilizatoare. Dintre femeile cu vârsta cuprinsă între 50 și 54 de ani care nu utilizează TSH, pe durata a 5 ani sunt diagnosticate cu cancer ovarian aproximativ 2 femei din 2000.

Risc de tromboembolie venoasă

TSH este asociată cu o creștere de 1,3-3 ori a riscului relativ de dezvoltare a tromboemboliei venoase (TEV), adică tromboză venoasă profundă sau embolie pulmonară. Apariția unui astfel de eveniment este mult mai probabilă în primul an de utilizare a terapiei hormonale (vezi pct. 4.4). Sunt prezentate rezultatele studiului WHI:

Studiile WHI – risc suplimentar de TEV în caz de 5 ani de utilizare

Grupa de vârstă (ani)	Incidența la 1000 de femei în grupul placebo pe o perioadă de 5 ani	Risc relativ și IÎ 95 %	Cazuri suplimentare la 1000 de utilizatoare
Monoterapie cu estrogen cu administrare orală*			
50 – 79	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (-3 – 10)
Combinație estrogen-progestativ cu administrare orală			
50 – 79	4	2,3 (1,2 - 4,3)	5 (1 – 13)

**Studiu la femei cu histerectomie*

Risc de boală arterială coronariană

Riscul de boală arterială coronariană este ușor crescut la utilizatoarele de TSH în combinația estrogen-progestativ după vârsta de 60 de ani (vezi pct. 4.4).

Risc de accident vascular cerebral ischemic

Utilizarea monoterapiei cu estrogen și a terapiei combinate cu estrogen-progestativ este asociată cu o creștere de până la 1,5 ori a riscului relativ de accident vascular cerebral ischemic. Riscul de accident vascular cerebral hemoragic nu crește în cursul utilizării TSH.

Acest risc relativ nu este dependent de vârstă sau de durata de utilizare, dar întrucât riscul inițial este puternic dependent de vârstă, riscul global de accident vascular cerebral la femeile care utilizează TSH va crește cu vârsta, vezi pct. 4.4.

Studii WHI combinate – Risc suplimentar de apariție a accidentului vascular cerebral ischemic* în caz de 5 ani de utilizare

Grupa de vârstă (ani)	Incidența la 1 000 de femei în grupul placebo pe o perioadă de 5 ani	Risc relativ și IÎ 95 %	Cazuri suplimentare la 1 000 de utilizatoare pe o perioadă de 5 ani
50 – 59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1 –5)

* Nu s-a făcut nicio diferențiere între accidentul vascular cerebral ischemic și accidentul vascular cerebral hemoragic

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, conform Anexei V*.

[*Pentru materialele tipărite, vă rugăm să consultați recomandările din modelul RCD adnotat.]

- **Punctul 4.9 Supradozaj**

[La acest punct trebuie inserat textul de mai jos. Orice alt text existent trebuie eliminat.]

După administrarea accidentală sau intenționată a unor cantități mari de [numele inventat], pot apărea reacții adverse cum ar fi simptome gastrointestinale, greață etc. Tratamentul este simptomatic.

- **Punctul 5.1 Proprietăți farmacodinamice**

[...]

[La acest punct trebuie inserat textul de mai jos.]

Substanța activă, estradiolul sintetic 17 β , este identică din punct de vedere chimic și biologic cu estradiolul uman endogen.

Estrogenul aplicat intravaginal atenuează simptomele de atrofie vaginală cauzate de deficitul de estrogen la femeile în postmenopauză.

În primele 4 săptămâni de tratament s-a obținut o ameliorare a simptomelor vaginale.

- **Punctul 5.2 Proprietăți farmacocinetice**

[La acest punct trebuie inserat textul de mai jos. Orice alt text existent trebuie eliminat.]

Când este aplicat vaginal, estradiolul este absorbit din epiteliul vaginal și intră în fluxul sanguin în concentrații peste limitele aferente postmenopauzei.

Au fost determinate următoarele valori după administrarea unei doze unice de 2 g de [numele inventat], echivalentul a 200 mcg E2: ASC₀₋₃₆ = 1285,2 pg/ml*h și C_{max} = 103,5 pg/ml. Media geometrică a timpului de înjumătățire plasmatică pentru E2 a fost de 5,05 ore, cu o mare variabilitate interindividuală.

Într-un studiu cu doze multiple administrate timp de patru săptămâni, media concentrațiilor serice ale estradiolului la momentul inițial și concentrația serică la momentul dinaintea administrării dozei următoare (estimat la aproximativ 36 de ore de la ultima administrare a medicamentului studiat) a fost de 6,4 pg/ml și, respectiv, de 15,1 pg/ml. În acest studiu nu au fost măsurate nivelurile C_{max} .

Estradiolul este metabolizat rapid la nivel hepatic și la nivelul tractului intestinal, în estronă și ulterior în estriol. Conversia estradiolului în estriol este ireversibilă. Peste 95 % din estriol este eliminat în urină, în principal sub formă de glucuronide.

- **Punctul 5.3 Date preclinice de siguranță**

[La acest punct trebuie inserat textul de mai jos. Orice alt text existent trebuie eliminat.]

Estradiolul 17 β este o substanță bine cunoscută. Studiile non-clinice nu au furnizat informații suplimentare relevante pentru siguranța clinică, în afara celor deja incluse la alte puncte din RCP.

B. Etichetare

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI PE AMBALAJUL PRIMAR (IMEDIAT)

{NATURA/TIPUL}

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

{Numele (inventat) concentrația (în micrograme/g) forma farmaceutică}

{Substanța(ele) activă(e)}

[...]

Informații care trebuie să apară pe ambalajul secundar

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

[La acest punct trebuie inserat într-o casetă textul de mai jos]

A se folosi cel mult 4 săptămâni.

[...]

Informații care trebuie să apară pe ambalajul primar (imediat)

5. ALTE INFORMAȚII

[La acest punct trebuie inserat într-o casetă textul de mai jos]

A se folosi cel mult 4 săptămâni.

C. Prospectul

- **Punctul 1: Ce este [numele inventat] și pentru ce se utilizează**

[La acest punct trebuie inserat textul de mai jos.]

[numele inventat] face parte din clasa de medicamente numite terapie de substituție hormonală (TSH) vaginală.

Se utilizează pentru ameliorarea simptomelor menopauzei la nivelul vaginului, cum sunt uscăciunea sau iritația. În termeni medicali, această afecțiune se numește „atrofie vaginală”. Este cauzată de scăderea nivelurilor de estrogen din organismul dumneavoastră, care apare în mod natural după menopauză.

[numele inventat] acționează înlocuind estrogenul care se produce în mod obișnuit în ovarele femeilor. Medicamentul se introduce în vagin, hormonul fiind astfel eliberat acolo unde este necesar. Utilizarea poate ameliora senzația de disconfort de la nivelul vaginului.

- **Punctul 2: Ce trebuie să știți înainte să utilizați [numele inventat]**

[Textul existent în prezent trebuie eliminat de la acest punct și înlocuit cu textul de mai jos.]

În cursul tratamentului cu [numele inventat] se produce o creștere a nivelurilor plasmatice de estradiol, peste limitele fiziologice ale femeilor la postmenopauză. Prin urmare, din motive de siguranță, nu trebuie să utilizați [numele inventat] mai mult de 4 săptămâni.

Nu administrați [numele inventat] când utilizați alte medicamente ca terapie de substituție hormonală (TSH), cum ar fi comprimate cu estrogen, plasturi sau gel pentru tratamentul bufeurilor sau pentru prevenirea osteoporozei.

Antecedente medicale și controale periodice

Utilizarea TSH prezintă riscuri de care trebuie să se țină cont când se ia decizia de a începe sau de a continua terapia cu [numele inventat].

Înainte de a începe TSH, medicul dumneavoastră vă va întreba despre antecedentele medicale ale familiei și ale dumneavoastră. Medicul poate hotărî să efectueze o examinare fizică. Aceasta poate include examinarea sânilor și/sau o examinare internă, după caz.

Efectuați periodic controale ale sânilor, conform recomandării medicului dumneavoastră.

- **Nu utilizați [numele inventat] dacă**

vă aflați în oricare din următoarele situații. Dacă nu sunteți sigură cu privire la oricare din aspectele menționate mai jos, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a utiliza [numele inventat].

Nu utilizați [numele inventat] dacă:

- sunteți alergică (hipersensibilă) la estradiol sau la oricare dintre celelalte componente ale [numele inventat] (enumerate la pct. 6 „Alte informații”);
- aveți, ați avut vreodată sau sunteți suspectă de a avea cancer de sân;
- aveți, ați avut vreodată sau sunteți suspectă de a avea cancer sensibil la estrogeni, cum ar fi cancerul mucoasei uterine (endometru);
- aveți orice sângerare vaginală inexplicabilă;

- prezentați o îngroșare excesivă a mucoasei uterine (hiperplazie endometrială), pentru care nu vă aflați în tratament;
- aveți sau ați avut vreodată un cheag de sânge în vene (tromboză), cum ar fi la nivelul membrelor inferioare (tromboză venoasă profundă) sau al plămânilor (embolie pulmonară);
- aveți o tulburare de coagulare a sângelui (cum ar fi deficit de proteină C, deficit de proteină S sau deficit de antitrombină);
- aveți sau ați avut recent o boală cauzată de cheaguri de sânge în artere, cum ar fi infarct miocardic, accident vascular cerebral sau angină pectorală;
- aveți sau ați avut vreodată o afecțiune a ficatului, iar analizele funcției ficatului nu s-au normalizat;
- aveți o boală rară a sângelui numită „porfirie” care se transmite ereditar (se moștenește).

Dacă oricare dintre afecțiunile de mai sus apare pentru prima dată în timpul utilizării [numele inventat], întrerupeți de îndată utilizarea medicamentului și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

- o **Când să acordați o atenție deosebită tratamentului cu [numele inventat]**

Înainte de a începe tratamentul, spuneți-i medicului dumneavoastră dacă aveți sau ați avut vreodată oricare dintre următoarele probleme, deoarece acestea pot reveni sau se pot agrava pe durata tratamentului cu [numele inventat]. Dacă vă aflați într-una din situațiile următoare, trebuie să mergeți la medic mai des la control:

- fibroame în uter;
- creșterea mucoasei uterine în afara uterului (endometrioză) sau antecedente de creștere excesivă a mucoasei uterine (hiperplazie endometrială);
- risc crescut de dezvoltare a cheagurilor de sânge [vezi „Cheaguri de sânge în vene (tromboză)”];
- risc crescut de apariție a unui cancer sensibil la estrogen (de exemplu, dacă mama, sora sau bunica a avut cancer de sân);
- tensiune arterială crescută;
- o afecțiune a ficatului, cum ar fi o tumoră benignă a ficatului;
- diabet;
- calculi biliari;
- migrene sau dureri de cap severe;
- o boală a sistemului imunitar care afectează mai multe organe (lupus eritematos sistemic, LES);
- epilepsie;
- astm;
- o boală care afectează timpanul și auzul (otoscleroză);
- un nivel foarte mare al grăsimilor din sânge (trigliceride);

- retenție de lichide din cauza problemelor cu inima sau cu rinichii.
 - o **Încetați să mai luați [numele inventat] și consultați imediat un medic**

Dacă atunci când utilizați TSH observați oricare dintre următoarele:

- oricare dintre afecțiunile menționate la pct. „NU utilizați [numele inventat]”;
- îngălbenirea pielii sau a albului ochilor (icter). Acestea pot fi semnele unei boli de ficat;
- o creștere considerabilă a valorilor tensiunii arteriale (simptomele pot fi dureri de cap, oboseală, amețeli);
- dureri de cap asemănătoare migrenei care apar pentru prima dată;
- rămâneți gravidă;
- observați semnele unui cheag de sânge, de exemplu:
 - umflare dureroasă și înroșirea picioarelor;
 - durere bruscă în piept;
 - dificultăți de respirație.

Pentru mai multe informații, vezi „Cheaguri de sânge în vene (tromboză)”.

TSH si cancerul

Îngroșarea excesivă a mucoasei uterului (hiperplazie endometrială) și cancerul mucoasei uterine (cancer endometrial)

Administrarea de TSH constând în monoterapie cu estrogen mărește riscul de îngroșare excesivă a mucoasei uterului (hiperplazie endometrială) și de apariție a cancerului mucoasei uterine (cancer endometrial).

Nu este necesară adăugarea unui progestativ când utilizați [numele inventat] 4 săptămâni sau mai puțin. Însă nu se cunoaște riscul de îngroșare excesivă a uterului dacă [numele inventat] este administrat o perioadă mai lungă decât cea recomandată.

Dacă apar sângerări sau picături de sânge (pete), sau dacă sângerările continuă și după încetarea tratamentului cu [numele inventat], trebuie să vă faceți o programare la medic. Ar putea fi un semn de îngroșare a endometrului.

Cancer de sân

Dovezile sugerează că administrarea de estrogen-progestativ în combinație mărește riscul de cancer de sân, existând posibilitatea ca acest lucru să fie valabil și în cazul TSH cu estrogen în monoterapie. Riscul suplimentar depinde de durata de administrare a TSH și devine evident în decurs de câțiva ani. Riscul revine însă la normal după câțiva ani (cel mult 5) de la oprirea tratamentului.

S-a dovedit că riscul crescut de cancer de sân este mic sau inexistent la femeile cărora li s-a extirpat uterul și care utilizează TSH cu estrogen în monoterapie timp de 5 ani.

Comparatie

Dintre femeile cu vârsta între 50 și 79 de ani care nu iau TSH, vor fi diagnosticate cu cancer de sân, în medie, 9 până la 17 femei din 1000 într-o perioadă de 5 ani. La femeile cu vârsta între 50 și 79 de ani care iau TSH cu estrogen-progestativ pe parcursul a 5 ani, vor exista între 13 și 23 de cazuri la 1000 de utilizatoare (adică 4 până la 6 cazuri suplimentare).

Examinați-vă sânii în mod regulat. Consultați medicul dacă observați modificări cum ar fi:

- neregularități ale pielii;
- modificări la nivelul mameloanelor;
- orice umflătură pe care o puteți vedea sau simți.

În plus, se recomandă să vă înscrieți în programele de depistare prin mamografie care vă sunt disponibile. În cazul mamografiei, este important să informați asistenta medicală/cadrul medical care efectuează investigația că urmați o TSH, deoarece aceasta poate mări densitatea sânilor, ceea ce poate afecta rezultatul mamografiei. Dacă densitatea sânilor este mărită, este posibil ca mamografia să nu detecteze toți nodulii.

Cancer ovarian

Cancerul ovarian este rar – mult mai rar decât cancerul de sân. Utilizarea TSH cu estrogen în monoterapie sau în combinația estrogen-progestativ este asociată cu o ușoară creștere a riscului de cancer ovarian.

Riscul de cancer ovarian variază în funcție de vârstă. De exemplu, în rândul femeilor cu vârsta cuprinsă între 50 și 54 de ani care nu iau TSH, vor fi diagnosticate cu cancer ovarian în jur de 2 femei din 2000

Într-o perioadă de 5 ani. În rândul femeilor care iau TSH timp de 5 ani, vor exista în jur de 3 cazuri la 2 000 de utilizatoare (adică aproximativ 1 caz suplimentar).

Efectul TSH asupra inimii și circulației sângelui

Cheaguri de sânge în vene (tromboză)

Riscul de cheaguri de sânge în vene este de aproximativ 1,3 până la de 3 ori mai mare la utilizatoarele de TSH decât la femeile care nu utilizează TSH, în special în primul an de administrare.

Cheagurile de sânge pot reprezenta o problemă gravă, iar dacă unul ajunge în plămâni poate cauza dureri în piept, dificultăți de respirație, leșin sau chiar deces.

Sunteți mai predispuși la formarea unui cheag de sânge în vene pe măsură ce avansați în vârstă și dacă una din următoarele situații este valabilă în cazul dumneavoastră. Informați-l pe medicul dumneavoastră dacă vă aflați într-una din situațiile de mai jos:

- nu puteți merge o perioadă lungă din cauza unei operații chirurgicale majore, a unei accidentări sau a unei boli (vezi și pct. 3, „Dacă aveți nevoie de o operație chirurgicală”);
- aveți un exces grav de greutate corporală (IMC >30 kg/m²);
- aveți probleme de coagulare a sângelui care necesită tratament pe termen lung cu un medicament utilizat pentru a preveni cheagurile de sânge;
- dacă una din rudele dumneavoastră apropiate a avut vreodată un cheag de sânge la picioare, la plămâni sau la alt organ;
- aveți lupus eritematos sistemic (LES);
- aveți cancer.

Pentru semnele de cheaguri de sânge, vezi „Încetați să mai luați [numele inventat] și consultați imediat un medic”.

Comparație

În privința femeilor între 50 și 60 de ani care nu iau TSH, se consideră că, în medie, 4 până la 7 din 1000 vor avea un cheag de sânge în venă într-o perioadă de 5 ani.

În rândul femeilor între 50 și 60 de ani care iau TSH cu estrogen-progestativ timp de peste 5 ani, vor exista între 9 și 12 cazuri la 1000 de utilizatoare (adică 5 cazuri suplimentare).

În rândul femeilor între 50 și 60 de ani cărora li s-a extirpat uterul și care au luat TSH cu estrogen în monoterapie timp de peste 5 ani, vor exista 5 până la 8 cazuri la 1000 de utilizatoare (adică un 1 caz suplimentar).

Boli ale inimii (infarct miocardic)

Nu există dovezi că TSH previne infarctul miocardic.

Femeile cu vârsta peste 60 de ani care utilizează TSH cu estrogen-progestativ au o probabilitate puțin mai mare de apariție a bolilor de inimă decât cele care nu iau TSH.

La femeile al căror uter a fost extirpat și care urmează monoterapia cu estrogen nu există o creștere a riscului de apariție a bolilor de inimă.

Accident vascular cerebral

Riscul de accident vascular cerebral este de aproximativ 1,5 ori mai mare la utilizatoarele TSH decât la femeile care nu utilizează TSH. Numărul suplimentar de cazuri de accident vascular cerebral din cauza utilizării TSH crește cu vârsta.

Comparație

Analizând femeile între 50 și 60 de ani care nu iau TSH, se consideră că, în medie, 8 femei din 1000 vor avea un accident vascular cerebral într-o perioadă de 5 ani. În rândul femeilor între 50 și 60 de ani care iau TSH vor exista 11 cazuri la 1000 de utilizatoare pe parcursul a 5 ani (adică 3 cazuri în plus).

Alte afecțiuni

TSH nu previne pierderea memoriei. Există o serie de dovezi privind un risc crescut de pierdere de memorie la femeile care încep să utilizeze TSH după vârsta de 65 de ani. Pentru a primi sfaturi în această privință discutați cu medicul dumneavoastră.

Reacții adverse locale

Aplicatorul intravaginal poate provoca leziuni locale minore.

Copii și adolescenți

[numele inventat] este contraindicat la copii și adolescenți.

- **[numele inventat] împreună cu alte medicamente**

Nu a fost investigat modul în care [numele inventat] interacționează cu alte medicamente.

Se recomandă să îi comunicați medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați alte medicamente, inclusiv medicamente eliberate fără prescripție medicală, medicamente din plante sau alte produse naturiste.

Unele medicamente pot interfera cu efectul [numele inventat], ceea ce poate duce la sângerare neregulată. Acest lucru se aplică pentru următoarele medicamente:

- medicamente pentru epilepsie (de exemplu, barbiturice, fenitoină și carbamazepină);
- medicamente pentru tuberculoză (de exemplu, rifampicină și rifabutină);
- medicamente pentru tratarea infecției cu HIV (de exemplu, nevirapină, efavirenz, nelfinavir și ritonavir);
- medicamente pe bază de plante care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*).

Analize de laborator

Dacă trebuie să vă faceți analize de sânge, vă rugăm să spuneți medicului sau personalului de laborator că luați [numele inventat], deoarece acest medicament poate afecta rezultatele unor analize de laborator.

- **Sarcina și alăptarea**

[numele inventat] este destinat numai pentru utilizarea la femeile în postmenopauză. Dacă rămâneți gravidă, opriți utilizarea [numele inventat] și adresați-vă medicului dumneavoastră. [numele inventat] este contraindicat în timpul alăptării.

- **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Nu există efecte cunoscute.

[numele inventat] conține alcool benzilic și alcool cetostearilic

[pentru medicamentele Montavit se va folosi următoarea frază]

[numele inventat] conține alcool benzilic, alcool cetilic și propilenglicol

Acest medicament conține [cantitate în mg] alcool benzilic per doză de administrare. Alcoolul benzilic poate cauza iritații locale ușoare.

Alcoolul cetostearilic poate provoca iritații cutanate locale (de exemplu, dermatită de contact).

[În cazul medicamentelor Montavit, se va adăuga următoarea frază]

Acest medicament conține [cantitate în mg] propilenglicol per doză de administrare. Propilenglicolul din acest medicament poate avea aceleași efecte ca alcoolul de băut și mărește probabilitatea de reacții adverse. Propilenglicolul poate provoca iritații ale pielii.

- **Punctul 3: Cum să utilizați [numele inventat]**

[La acest punct trebuie inserat textul de mai jos, iar orice text existent trebuie eliminat]

Utilizați întotdeauna [numele inventat] respectând cu exactitate instrucțiunile oferite în acest prospect. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigură.

Medicul dumneavoastră va căuta să vă prescrie cea mai mică doză pentru tratarea simptomelor pe o perioadă cât mai scurtă. Discutați cu medicul dumneavoastră în cazul în care considerați că doza este prea puternică sau insuficientă.

- Puteți începe să utilizați [numele inventat] în orice zi convenabilă pentru dumneavoastră.
- [numele inventat] este o cremă pentru utilizare vaginală.
- [numele inventat] se administrează intravaginal cu un aplicator.
- După fiecare utilizare, aplicatorul trebuie curățat cu apă caldă.
- În cazul în care aplicatorul este deteriorat, acesta nu trebuie utilizat și trebuie să informați producătorul.
- Nu utilizați [numele inventat] chiar înainte de actul sexual sau ca lubrifiant, pentru a împiedica posibilele reacții adverse la partener.

- Aveți grijă deosebită când utilizați [numele inventat] în asocieri cu produse din latex (de exemplu, prezervative, diafragme), deoarece acesta conține excipienți (alte substanțe, în special stearți) care pot reduce funcționalitatea acestor produse, făcându-le mai puțin fiabile.
- Dacă pielea vaginului dumneavoastră este foarte vulnerabilă, aveți grijă când introduceți aplicatorul în vagin.

Cât de mult să utilizați

- Prima săptămână de tratament:
Introduceți conținutul unui aplicator plin (= 2 g cremă) înainte de a merge la culcare, o dată la două zile (luați o pauză de două zile între doze).
- A doua până la a patra săptămână de tratament:
Introduceți conținutul unui aplicator plin (= 2 g cremă) înainte de a merge la culcare, de două ori pe săptămână (luați o pauză de 3 sau 4 zile între doze).

Nu utilizați [numele inventat] mai mult de 4 săptămâni. Nu utilizați conținutul rămas după ce ați finalizat ciclul de tratament.

[La acest punct se introduce textul privind utilizarea cremei cu aplicatorul. Această parte a punctului 3 nu a fost modificată în cadrul prezentei proceduri]

[...]

[Textul următor trebuie introdus după punctul „Curățați aplicatorul după utilizare”]

Cât timp trebuie să utilizați [numele inventat]?

[numele inventat] nu trebuie utilizat mai mult de 4 săptămâni.

Nu se știe dacă ciclurile de tratament prelungite sau repetate vor cauza îngroșarea mucoasei uterului (hiperplazie endometrială) și cancer uterin (cancer endometrial). Prin urmare, nu se recomandă un tratament mai lung de 4 săptămâni. Dacă simptomele atrofiei vaginale persistă mai mult de 4 săptămâni, trebuie luate în considerare terapii alternative. Vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră.

Dacă apar sângerări sau picături de sânge (pete), sau dacă sângerările continuă și după încetarea tratamentului cu [numele inventat], trebuie să vă faceți o programare la medic. Acestea ar putea fi un semn că endometrul dumneavoastră s-a îngroșat.

- **Dacă utilizați mai mult [numele inventat] decât trebuie**

Dacă, la un moment dat, utilizați prea mult [numele inventat], este posibil să apară reacții adverse, cum ar fi greață. Adresați-vă medicului sau farmacistului.

- **Dacă uitați să utilizați [numele inventat]**

Nu utilizați o doză dublă de [numele inventat] pentru a compensa doza uitată. Continuați tratamentul în mod normal.

o **Dacă încetați să utilizați [numele inventat]**

Medicul dumneavoastră vă va explica efectele opririi tratamentului și când trebuie oprit. De asemenea, medicul va discuta cu dumneavoastră alte posibilități de tratament.

o **Dacă aveți nevoie de o operație chirurgicală**

Dacă urmează să vi se facă o operație chirurgicală, spuneți chirurgului că utilizați [numele inventat]. Este posibil să fie necesară încetarea tratamentului cu [numele inventat] (vezi pct. 2, Cheaguri de sânge în vene).

• **Punctul 4: Reacții adverse posibile**

[La acest punct trebuie inserat textul de mai jos, iar orice text existent trebuie eliminat]

Următoarele boli sunt raportate mai des la femeile care utilizează medicamente pentru TSH comparativ cu cele care nu utilizează TSH:

- cancer de sân
- creștere anormală sau cancer al mucoasei uterului (hiperplazie endometrială și carcinom)
- cancer ovarian
- cheaguri de sânge în venele membrelor inferioare și ale plămânilor (tromboembolie venoasă)
- boală a inimii
- accident vascular cerebral
- pierdere probabilă de memorie dacă TSH este inițiată după vârsta de 65 de ani

Pentru mai multe informații privind aceste reacții adverse, vezi pct. 2.

Ca toate medicamentele, [numele inventat] poate provoca reacții adverse, cu toate că acestea nu apar la toate persoanele.

Pentru a descrie frecvența reacțiilor adverse se utilizează următoarele categorii:

Foarte frecvente:	mai mult de 1 pacientă din 10 tratate
Frecvente:	1 până la 10 pacienți din 100 tratate
Mai puțin frecvente:	1 până la 10 pacienți din 1000 tratate
Rare:	1 până la 10 pacienți din 10000 tratate
Foarte rare:	mai puțin de 1 pacientă din 10000 tratate
Cu frecvență necunoscută:	frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

Mai puțin frecvente: pot apărea iritații locale ușoare temporare (de exemplu, mâncărime, senzație de arsură) și secreții slabe.

Foarte rare: reacții alergice.

[Următoarea frază trebuie modificată]

Au fost raportate următoarele reacții adverse în asociere cu alte TSH:

- afecțiuni ale vezicii biliare;
- diferite afecțiuni ale pielii:
- decolorări ale pielii, în special la nivelul feței sau al gâtului, cunoscute ca „pete de sarcină” (cloasmă);
- noduli roșiatici dureroși la nivelul pielii (eritem nodos);
- erupție pe piele cu leziuni în formă de țintă de culoare roșie sau ulcerații (eritem polimorf).

Frecvente

Depresie, căderea părului, dureri articulare, crampe la nivelul picioarelor, sângerare uterină anormală, dureri de sâni, sensibilitate la atingerea sânilor, creștere în volum a sânilor, scurgeri mamelonare, creștere sau scădere în greutate, creșterea valorilor grăsimilor din sânge (trigliceride).

Mai puțin frecvente

Vaginită, inclusiv infecții ale organelor genitale cauzate de o ciupercă, modificări ale libidoului, tulburări de dispoziție, amețeli, dureri de cap, migrenă, anxietate, intoleranță la lentile de contact, cheaguri de sânge în venă (tromboză), greață, balonare, durere abdominală, hirsutism, prurit, erupție cutanată, edem.

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră <sau> <, > farmacistului <sau asistentei medicale>. Observația de mai sus se referă și la orice alte eventuale reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum se menționează în Anexa V*. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

[*Pentru materialele tipărite, vă rugăm să consultați recomandările din modelul RCD adnotat.]

Dacă vreuna dintre reacții adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să adresați medicului dumneavoastră sau farmacistului.