

Priloga III

Spremembe zadevnih poglavij informacij o zdravilu

Opomba:

Te spremembe zadevnih poglavij povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo so rezultat napotitvenega postopka.

Informacije o zdravilu lahko pristojni organi države članice v sodelovanju z referenčno državo članico naknadno dopolnijo, kot je primerno, v skladu s postopki iz poglavja 4 naslova III Direktive 2001/83/ES.

A. Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- **Poglavje 1 Ime zdravila**

[V tem poglavju je treba jakost izraziti v mikrogramih/g]

{(Izmišljeno) ime jakost (v mikrogramih/g)¹ farmacevtska oblika}

[...]

- **Poglavje 4.1 Terapevtske indikacije**

[Iz tega poglavja je treba odstraniti vse stavke in dodati spodnje besedilo]

Zdravljenje simptomov atrofije vagine zaradi pomanjkanja estrogena pri ženskah v pomenopavzi.

Izkušnje z zdravljenjem žensk, starejših od 65 let, so omejene.

- **Poglavje 4.2 Odmerjanje in način uporabe**

[Besedilo v nadaljevanju je treba vstaviti namesto obstoječega besedila v tem poglavju]

Za začetno in nadaljevalno zdravljenje pomenopavznih simptomov je treba uporabljati najmanjši še učinkoviti odmerek najkrajši možni čas (glejte tudi poglavje 4.4).

Pot uporabe zdravila:

krema za vaginalno uporabo

Zdravilo [izmišljeno ime] je treba nanesti z aplikatorjem.

Aplikator je treba po vsaki uporabi očistiti s toplo vodo.

Zdravljenje se lahko začne na kateri koli primeren dan.

Zdravilo [izmišljeno ime] se ne sme uporabljati tik pred spolnim odnosom ali kot lubrikant, da ne pride do morebitnih neželenih učinkov pri partnerju.

Uporaba zdravila [izmišljeno ime] skupaj z izdelki iz lateksa (npr. kondomi, diafragmami) lahko zmanjša funkcionalnost teh izdelkov in njihovo zanesljivost, saj zdravilo [izmišljeno ime] vsebuje pomožne snovi (druge sestavine, zlasti stearate).

Začetni odmerek: Pred spanjem se vstavi en odmerek – napolnjen aplikator (= 2 g kreme). Kremo je treba en teden nanašati vsak drugi dan, tj. v 48-urnih intervalih.

Vzdrževalni odmerek v obdobju največ 2–4 tedne: Pred spanjem se dvakrat tedensko vstavi en odmerek – napolnjen aplikator (= 2 g kreme).

Zdravilo [izmišljeno ime] je treba uporabljati en cikel zdravljenja, ki traja največ 4 tedne.

Varnost za endometrij pri dolgotrajnem zdravljenju in večkratnih ciklih zdravljenja ni znana. Ker med zdravljenjem z zdravilom [izmišljeno ime] pride do sistemske izpostavljenosti, dolgotrajno zdravljenje, ki presega 4 tedne, ni priporočljivo. Če se zdravilo [izmišljeno ime] uporablja 4 tedne ali manj, ni potrebno dodajanje progesterogena. Če simptomi vztrajajo več kot 4 tedne, je treba razmisliti o drugih načinih zdravljenja.

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

Če pride do nepričakovane krvavitve, je treba zdravljenje z zdravilom [izmišljeno ime] prekiniti, dokler ne ugotovimo vzroka krvavitve (glejte poglavje 4.4 o varnosti za endometrijo).

Če bolnica pozabi uporabiti odmerek, naj ga uporabi takoj, ko se na to spomni. Dvojnemu odmerku se je treba izogibati.

Izkušnje z zdravljenjem žensk, starejših od 65 let, so omejene.

Pediatrična populacija

Zdravilo [izmišljeno ime] se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih.

- **Poglavje 4.3 Kontraindikacije**

[Besedilo v nadaljevanju je treba vstaviti namesto obstoječega besedila v tem poglavju]

Zdravilo [izmišljeno ime] se ne sme uporabljati v naslednjih primerih:

- diagnosticiran rak dojk, rak dojk v preteklosti ali sum na raka dojk;
- diagnosticirani od estrogena odvisni maligni tumorji (npr. rak endometrija) ali sum nanje;
- nediagnosticirana genitalna krvavitev;
- nezdravljena hiperplazija endometrija;
- pretekla ali sedanja venska tromboza (globoka venska tromboza, pljučna embolija);
- diagnosticirane bolezni, ki povečujejo nagnjenost k trombozi (npr. pomanjkanje proteina C, proteina S ali antitrombina, glejte poglavje 4.4.);
- aktivna ali nedavna arterijska tromboembolična bolezen (npr. angina pectoris, miokardni infarkt);
- akutna bolezen jeter ali bolezen jeter v anamnezi, dokler se izvidi preiskav delovanja jeter ne normalizirajo;
- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- porfirija.

- **Poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

[Besedilo v nadaljevanju je treba vstaviti namesto obstoječega besedila v tem poglavju]

Za zdravljenje pomenopavznih simptomov naj se hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ) uvede šele, ko simptomi negativno vplivajo na kakovost življenja. V vseh primerih je treba vsaj enkrat letno natančno oceniti koristi in tveganja; zdravljenje s HNZ se sme nadaljevati le, če so koristi večje od tveganj.

Zdravilo [izmišljeno ime] se ne sme uporabljati pri bolnicah, ki se zdravijo s sistemskim HNZ.

Med zdravljenjem z zdravilom [izmišljeno ime] so opazili zvišane ravni estradiola v plazmi nad vrednosti, ki so v fiziološkem razponu pri ženskah po menopavzi.

Zato je zaradi varnosti najdaljše trajanje zdravljenja omejeno na 4 tedne. Treba je biti pozoren na morebitne sistemske učinke.

Zdravniški pregled/kontrola:

Pred uvedbo ali ponovno uvedbo hormonskega zdravljenja je treba pridobiti celovito osebno in družinsko zdravstveno anamnezo. Na to ter na kontraindikacije in opozorila naj se opre telesni pregled (vključno s pregledom medenice in dojk). Med zdravljenjem so priporočeni redni kontrolni pregledi, katerih pogostost in narava naj bosta prilagojeni posameznici. Ženske je treba poučiti, katere spremembe v dojkah morajo sporočiti zdravniku ali medicinski sestri. Preiskave, vključno z ustreznimi slikanji, npr. mamografijo, je treba opravljati skladno s trenutno sprejetimi presejalnimi praksami, prilagojenimi kliničnim potrebam posameznice.

Stanja, ki jih je treba nadzorovati

Če ima bolnica katero koli od naslednjih stanj ali ga je imela v preteklosti in/ali se ji je močno poslabšalo v nosečnosti ali med prejšnjim hormonskim zdravljenjem, jo je treba skrbno nadzorovati. Upoštevati je treba, da se lahko te bolezni ob zdravljenju z estrogenom ponovijo ali poslabšajo, zlasti:

- leiomiom (maternični fibroidi) ali endometriozna;
- dejavniki tveganja za tromboembolične motnje (glejte spodaj);
- dejavniki tveganja za od estrogena odvisne tumorje, npr. dedovanje v prvem kolenu pri raku dojk;
- hipertenzija;
- bolezni jeter (npr. adenom jeter);
- sladkorna bolezen s prizadetostjo ožilja ali brez nje;
- holelitiaza;
- migrena ali (hud) glavobol;
- sistemski eritematozni lupus;
- hiperplazija endometrija v anamnezi (glejte spodaj);
- epilepsija;
- astma;
- otoskleroza.

Razlogi za takojšnjo odtegnitev zdravljenja

Zdravljenje je treba prekiniti v primeru odkritja kontraindikacije in v naslednjih primerih:

- zlatenica ali poslabšanje delovanja jeter;
- pomembno zvišanje krvnega tlaka;
- nov pojav migrenskega glavobola;
- nosečnost.

Hiperplazija in karcinom endometrija

Pri ženskah z intaktno maternico se tveganje za hiperplazijo in karcinom endometrija pri samostojnem ali dolgotrajnem dajanju estrogenov poveča. Povečanje tveganja za raka endometrija, o katerem so poročali pri uporabnicah sistemskih oblik samega estrogena, se od tveganja pri neuporabnicah

razlikuje za od 2- do 12-krat, odvisno od trajanja zdravljenja in odmerka estrogena. Po prekinitvi zdravljenja tveganje ostane povečano vsaj 10 let.

Ocene tveganja so izpeljali iz sistemske izpostavljenosti (HNZ). Varnosti zdravila [izmišljeno ime] za endometrijski rak med dolgotrajnim zdravljenjem in pri večkratnih ciklih zdravljenja niso preučevali v kliničnih študijah, zato ni znana. Ker med zdravljenjem z zdravilom [izmišljeno ime] pride do sistemske izpostavljenosti, dolgotrajno zdravljenje, ki presega enkratni cikel zdravljenja v trajanju največ 4 tedne, ni priporočljivo (glejte poglavje 4.2).

Če bi se kadar koli med zdravljenjem pojavila krvavitev ali krvavi madeži, je treba odkriti vzrok, kar lahko vključuje biopsijo endometrija za izključitev raka endometrija.

Ženski je treba svetovati, naj se v primeru krvavitve ali krvavih madežev med zdravljenjem z zdravilom [izmišljeno ime] posvetuje z zdravnikom.

Nezavirana stimulacija z estrogenom lahko povzroči predrakavo ali rakavo transformacijo v rezidualnih endometrijskih žariščih. Zato je pri uporabi tega zdravila pri ženskah, pri katerih je bila zaradi endometrioze opravljena histerektomija, potrebna posebna previdnost, zlasti če je znano, da so imele rezidualno endometriozo.

Rak dojk

Splošni dokazi kažejo povečano tveganje za raka dojk pri ženskah, ki jemljejo kombinirano estrogensko-progestogensko in morda celo samo estrogensko HNZ, ki je odvisno od trajanja HNZ.

V preskušanju WHI niso ugotovili povečanega tveganja za raka dojk pri ženskah s histerektomijo, ki so uporabljale samo estrogensko HNZ. V opazovalnih študijah so večinoma poročali o majhnem povečanju tveganja za diagnozo raka dojk, ki je precej nižje kot tveganje pri uporabnicah kombiniranega estrogenskega-progestenskega zdravljenja.

Čezmerno tveganje se pokaže po nekaj letih uporabe, vendar se v nekaj (največ petih) letih po prenehanju zdravljenja vrne na izhodišče.

HNZ, zlasti kombinirano estrogensko-progestogensko zdravljenje, poveča gostoto mamografskih slik, kar lahko negativno vpliva na radiološko odkrivanje raka dojk.

Rak jajčnikov

Rak jajčnikov je bistveno redkejši od raka dojk.

Epidemiološki dokazi obširne metaanalize kažejo rahlo povečano tveganje pri ženskah, ki uporabljajo samo estrogensko ali kombinirano estrogensko-progestogensko HNZ, kar postane očitno po petih letih uporabe in se po prenehanju sčasoma zmanjša.

Nekatere druge študije, vključno s preskušanjem WHI, kažejo, da je uporaba kombiniranih HNZ lahko povezana s podobnim ali rahlo manjšim tveganjem (glejte poglavje 4.8).

Venska tromboembolija

HNZ je povezano z 1,3- do 3-krat večjim tveganjem za nastanek venske tromboembolije (VTE), tj. globoke venske tromboze ali pljučne embolije. Pojav takega dogodka je verjetnejši v prvem letu HNZ kot pozneje.

Pri bolnicah z znanimi stanji, ki povečujejo nagnjenost k trombozi, lahko HNZ to tveganje še poveča. HNZ je zato pri teh bolnicah odsvetovano (glejte poglavje 4.3).

Splošno znani dejavniki tveganja za VTE vključujejo uporabo estrogenov, višjo starost, večji kirurški poseg, dolgotrajno imobilizacijo, debelost (ITM > 30 kg/m²), nosečnost/poporodno obdobje, sistemski eritematozni lupus (SLE) in raka. O morebitni vlogi krčnih žil pri VTE ni soglasja.

Kot velja za vse bolnike po kirurškem posegu, so po posegu potrebni profilaktični ukrepi za preprečevanje VTE. Če bo elektivnemu kirurškemu posegu sledila dolgotrajna imobilizacija, je priporočljivo prekiniti uporabo zdravila [izmišljeno ime]. Ženskam brez VTE v osebni anamnezi, vendar s sorodnikom v prvem kolenu z anamnezo tromboze v mladih letih, se lahko ponudi presejanje, vendar šele po skrbnem svetovanju glede njegovih omejitev (s presejanjem se ugotovi le določen del stanj, ki povečajo nagnjenost k trombozi).

Če se ugotovi okvara, ki povečuje nagnjenost k trombozi in sovpada s trombozo pri družinskih članih, ali če je okvara „huda“ (npr. pomanjkanje antitrombina, proteina S ali proteina C ali kombinacija okvar), je HNZ kontraindicirano.

Pri ženskah, ki že prejemajo kronično antikoagulantno zdravljenje, je treba skrbno razmisliti o koristih in tveganjih uporabe HNZ.

Če pride do VTE po začetku zdravljenja, je treba zdravilo ukiniti. Bolnicam je treba povedati, naj se v primeru, da začutijo potencialen simptom tromboze (npr. boleče otekanje noge, nenadno bolečino v prsnem košu, dispnejo), takoj obrnejo na zdravnika.

Koronarna arterijska bolezen (KAB)

Iz randomiziranih nadzorovanih preskušanj ni dokazov o zaščiti pred miokardnim infarktom pri ženskah z obstoječo KAB ali brez nje, ki so prejemale kombinirano estrogensko-progestogensko ali samo estrogensko HNZ.

Podatki iz randomiziranih nadzorovanih preskušanj ne kažejo povečanega tveganja za KAB pri ženskah s histerektomijo, ki so uporabljale samo estrogensko HNZ.

Ishemična možganska kap

Kombinirano estrogensko-progestogensko in samo estrogensko zdravljenje je povezano z do 1,5-kratnim povečanjem tveganja za ishemično možgansko kap. Relativno tveganje ni odvisno od starosti ali časa od menopavze. Ker pa je izhodiščno tveganje za možgansko kap zelo odvisno od starosti, se splošno tveganje za možgansko kap pri ženskah, ki uporabljajo HNZ, s starostjo povečuje.

Druga stanja

Estrogeni lahko povzročijo zadrževanje tekočine, zato je treba bolnice s srčno ali ledvično disfunkcijo natančno opazovati.

Ženske z obstoječo hipertrigliceridemijo je treba med estrogenskim nadomestnim ali hormonskim nadomestnim zdravljenjem skrbno spremljati, saj so pri estrogenskem zdravljenju pri tej motnji poročali o redkih primerih velikega porasta plazemskih trigliceridov, kar je pripeljalo do pankreatitisa.

Estrogeni zvišujejo raven vezavnega globulina za tiroksin (TBG - Thyroid Binding Globulin), kar vodi v porast celokupnih ščitničnih hormonov (merjeno z jodom, vezanim na beljakovine (PBI - Protein-Bound Iodine)), ravni T4 (s kolonsko kromatografijo ali radioimunskim testom) ali ravni T3 (z radioimunskim testom). Privzem T3 s smolami je zmanjšan, kar odraža zvišani TBG. Koncentracije prostega T4 in prostega T3 so nespremenjene. V serumu so lahko zvišane vrednosti drugih vezavnih beljakovin, tj. vezavnega globulina za kortikoide (CBG - Corticoid Binding Globulin) ali vezavnega globulina za spolne hormone (SHBG- Sex-Hormone-Binding Globulin), kar vodi v zvišanje ravni kortikosteroidov oz. spolnih steroidov v krvnem obtoku. Koncentracije prostih oz. biološko aktivnih hormonov se ne spremenijo.

Zvišajo se lahko ravni drugih plazemskih beljakovin (angiotenzinogena/substrata renina, antitripsina alfa-1, ceruloplazmina).

HNZ ne izboljša kognitivne funkcije. Iz preskušanja WHI obstaja nekaj dokazov o večjem tveganju za demenco pri ženskah, ki začnejo uporabljati neprekinjeno kombinirano ali samo estrogensko HNZ po 65. letu starosti.

Lokalni neželeni učinki

Intravaginalno uporabljeni aplikator lahko povzroči manjšo lokalno travmo, zlasti pri ženskah z resno atrofijo vagine.

Pomožni snovi benzilalkohol ter cetil in stearylalkohol

[Samo za zdravila družbe Montavit je treba namesto zgornje povedi uporabiti spodnjo poved]

Pomožne snovi benzilalkohol, cetil in stearylalkohol ter propilenglikol

To zdravilo vsebuje [količina v mg] benzilalkohola na dani odmerek. Benzilalkohol lahko povzroči blago lokalno draženje.

To zdravilo vsebuje cetil in stearylalkohol, ki lahko povzroči lokalno draženje kože (npr. kontaktni dermatitis).

[Za zdravila družbe Montavit je treba tu dodatno navesti]

To zdravilo vsebuje [količina v mg] propilenglikola na dani odmerek.

- **Poglavje 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

[Besedilo v nadaljevanju je treba vstaviti namesto obstoječega besedila v tem poglavju]

Medsebojnega delovanja zdravila [izmišljeno ime] in drugih zdravil niso preučevali.

Vendar se presnova estrogenov lahko poveča zaradi sočasne uporabi snovi, ki znano inducirajo encime, ki presnavljajo zdravila, zlasti encime citokroma P450, kot so antikonvulzivi (npr. fenobarbital, fenitoin, karbamazepin) in antiinfektivi (npr. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Ritonavir in nelfinavir sta sicer znana kot močna zaviralca, vendar imata ob sočasni uporabi s steroidnimi hormoni induktorske lastnosti. Pripravki rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), lahko inducirajo presnovo estrogenov.

Klinično lahko povečana presnova estrogenov privede do zmanjšanega učinka in sprememb profila krvavitve iz maternice.

Z vaginalno uporabo se izognemo učinku prvega prehoda v jetrih, zato induktorji encimov na vaginalno uporabljene estrogene morda vplivajo manj kot na peroralne hormone.

- **Poglavje 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

[Besedilo v nadaljevanju je treba vstaviti v to poglavje, obstoječe besedilo pa izbrisati]

Nosečnost

Zdravilo [izmišljeno ime] ni indicirano med nosečnostjo. Če pride med zdravljenjem z zdravilom [izmišljeno ime] do nosečnosti, je treba zdravljenje takoj prekiniti. Rezultati večine dosedanjih epidemioloških študij, pomembnih za nenamerno izpostavljenost ploda estrogenom, ne kažejo teratogenih ali fetotoksičnih učinkov.

Dojenje

Zdravilo [izmišljeno ime] se ne sme uporabljati med dojenjem.

- **Poglavje 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanje strojev**

[Besedilo v nadaljevanju je treba vstaviti v to poglavje, obstoječe besedilo pa izbrisati]

Ni verjetno, da bi imelo zdravilo [izmišljeno ime] kakršen koli učinek na budnost ali koordinacijo.

- **Poglavje 4.8 Neželeni učinki**

[Besedilo v nadaljevanju je treba vstaviti v to poglavje, obstoječe besedilo pa izbrisati]

Izkušnje iz obdobja trženja

Poročali so o naslednjih neželenih učinkih, povezanih z zdravilom [izmišljeno ime]:

| | | |
|---|--|---|
| Organski sistem (MedDRA) | Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$) | Zelo redki ($< 1/10.000$) |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | prehodno, blago lokalno draženje (npr. pruritus, pekoč občutek), rahel izcedek | preobčutljivostna reakcija na koži (alergijski kontaktni ekcem) |

S peroralnim in/ali transdermalnim estrogenskim zdravljenjem (učinek skupine zdravil) so povezali naslednje neželene učinke:

| | | |
|-----------------------------------|--|---|
| Organski sistem | Pogosti $\geq 1/100$ do $< 1/10$ ($\geq 1\%$ in $< 10\%$) | Občasni $> 1/1.000$ do $< 1/100$ ($> 0,1\%$ in $< 1\%$) |
| Infekcijske in parazitske bolezni | | vaginitis, vključno z vaginalno kandidozo |
| Bolezni imunskega sistema | | preobčutljivost |
| Psihiatrične motnje | depresija | spremembe libida, motnje razpoloženja |
| Bolezni živčevja | | omotica, glavobol, migrena, anksioznost |
| Očesne bolezni | | neprenašanje kontaktnih leč |

| | | |
|---|--|---|
| Žilne bolezni | | venska tromboza, pljučna embolija |
| Bolezni prebavil | | navzea, napihnjenost, bolečine v trebuhu |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov | | bolezen žolčnika |
| Bolezni kože in podkožja | alopecija | kloazma/melazma, hirsutizem, pruritus, izpuščaj |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva | artralgije, krči v nogah | |
| Motnje reprodukcije in dojk | nenormalna krvavitev iz maternice (vmesna krvavitev/krvavi madeži), bolečina v dojkah, občutljivost dojk, povečanje dojk, izcedek iz dojk, levkoreja | |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | | edem |
| Preiskave | spremembe telesne mase (povečanje ali zmanjšanje), zvišana raven trigliceridov | |

Druga tveganja

V zvezi z estrogenskim/progestogenskim zdravljenjem so poročali tudi o drugih neželenih učinkih.

- Bolezni kože in podkožnega tkiva: multiformni eritem, nodozni eritem, žilna purpura.
- Verjetna demenca po 65. letu starosti (glejte poglavje 4.4).
- Bolezen žolčnika.

Tveganje za raka dojk

- Pri ženskah, ki so se zdravile z estrogensko-progestogenskim zdravljenjem več kot pet let, so poročali o dvakratno povečanem tveganju za diagnozo raka dojk.
- Vsako povečano tveganje za uporabnice samo estrogenskega zdravljenja je bistveno manjše kot pri uporabnicah kombiniranega estrogensko-progestogenskega zdravljenja.
- Raven tveganja je odvisna od trajanja uporabe (glejte poglavje 4.4).

- Predstavljeni so rezultati največjega randomiziranega, s placebom nadzorovanega preskušanja (študija WHI) in največje epidemiološke študije (MWS).

Študija Million Women – Ocenjeno dodatno tveganje za raka dojk po 5 letih uporabe

| Starost (v letih) | Dodatni primeri na 1000 uporabnic HNZ v obdobju 5 let* | Razmerje tveganja [#] | Dodatni primeri na 1000 uporabnic HNZ v obdobju 5 let (95-odst. IZ) |
|---|--|--------------------------------|---|
| Samo estrogensko HNZ | | | |
| 50 – 65 | 9 – 12 | 1,2 | 1 – 2 (0 – 3) |
| Kombinirano estrogensko-progestogensko zdravljenje | | | |
| 50 – 65 | 9 – 12 | 1,7 | 6 (5 – 7) |
| *Povzeto po izhodiščnih stopnjah pojavnosti v razvitih državah # Celokupno razmerje tveganja. Razmerje tveganja ni konstantno, pač pa se povečuje s podaljševanjem trajanja uporabe Opomba: Ker se osnovna pojavnost raka dojk razlikuje po državah EU, se sorazmerno spreminja tudi število dodatnih primerov raka dojk. | | | |

Študije US WHI – dodatno tveganje za raka dojk po 5 letih uporabe

| Starost (v letih) | Pojavnost na 1000 žensk v skupini, ki je uporabljala placebo, v obdobju 5 let | Razmerje tveganja in 95-odst. IZ | Dodatni primeri na 1000 uporabnic HNZ v obdobju 5 let (95-odst. IZ) |
|---|---|----------------------------------|---|
| Samo KKE (konjugirani konjski estrogen) | | | |
| 50 – 79 | 21 | 0,8 (0,7–1,0) | -4 (-6 – 0)* |
| Estrogen in progestogen KKE+MPA[#] | | | |
| 50 – 79 | 17 | 1,2 (1,0–1,5) | +4 (0 – 9) |
| * Študija WHI pri ženskah brez maternice, ki ni pokazala povečanega tveganja za raka dojk. # Ko je bila analiza omejena na ženske, ki pred študijo niso uporabljale HNZ, v prvih petih letih zdravljenja ni bilo očitnega povečanega tveganja; po petih letih pa je bilo tveganje večje kot pri neuporabnicah. | | | |

Hiperplazija in karcinom endometrija

Pomenopavzne ženske z maternico

Tveganje za raka endometrija je približno 5 na 1000 žensk z maternico, ki ne uporabljajo HNZ. Odvisno od trajanja uporabe samo estrogena in odmerka estrogena je povečanje tveganja za raka endometrija v epidemioloških študijah variiralo od 5 do 55 dodatnih diagnosticiranih primerov na 1000 žensk, starih od 50 do 65 let.

Rak jajčnikov

Uporaba samo estrogenskega ali kombiniranega estrogensko-progestogenskega HNZ je bila povezana z rahlo povečanim tveganjem za diagnozo raka jajčnikov (glejte poglavje 4.4).

Pri metaanalizi 52 epidemioloških študij so poročali o povečanem tveganju za raka jajčnikov pri ženskah, ki trenutno uporabljajo HNZ, v primerjavi z ženskami, ki niso nikoli uporabljale HNZ (razmerje tveganj 1,43, 95-odst. IZ 1,31–1,56). Pri ženskah, starih od 50 do 54 let, je 5-letna uporaba HNZ povzročila približno en dodaten primer na 2000 uporabnic. Pri ženskah, starih od 50 do 54 let, ki ne uporabljajo HNZ, bodo v 5-letnem obdobju diagnosticirali raka jajčnikov pri približno dveh ženskah od 2000.

Tveganje za vensko trombembolijo

Sistemska HNZ je povezano z 1,3- do 3-krat večjim tveganjem za pojav venske trombembolije (VTE), tj. globoke venske tromboze ali pljučne embolije. Pojav takega dogodka je verjetnejši v prvem letu HNZ kot pozneje (glejte poglavje 4.4). Predstavljeni so rezultati študij WHI:

Študije WHI – dodatno tveganje za VTE v obdobju 5 let

| Starost (v letih) | Pojavnost na 1000 žensk v skupini, ki je uporabljala placebo, v obdobju 5 let | Razmerje tveganja in 95-odst. IZ | Dodatni primeri na 1000 uporabnic |
|---|---|----------------------------------|-----------------------------------|
| Samo peroralni estrogen* | | | |
| 50 – 79 | 7 | 1,2 (0,6–2,4) | 1 (-3 – 10) |
| Peroralni kombinirani estrogen-progestogen | | | |
| 50 – 79 | 4 | 2,3 (1,2–4,3) | 5 (1 –13) |

**Študija pri ženskah brez maternice*

Tveganje za koronarno arterijsko bolezen

Tveganje za koronarno arterijsko bolezen je nekoliko povečano pri uporabnicah kombiniranega estrogeno-progestogenskega HNZ, starejših od 60 let (glejte poglavje 4.4).

Tveganje za ishemično možgansko kap

Uporaba samo estrogenskega in estrogeno-progestogenskega zdravljenja je povezana z do 1,5-kratnim povečanjem relativnega tveganja za ishemično možgansko kap. Tveganje za hemoragično možgansko kap pri uporabi HNZ ni povečano.

To relativno tveganje ni odvisno od starosti ali trajanja uporabe, ker pa je od starosti močno odvisno izhodiščno tveganje, se splošno tveganje za možgansko kap pri ženskah, ki uporabljajo HNZ, s starostjo povečuje; glejte poglavje 4.4.

Študije WHI skupaj – dodatno tveganje za ishemično kap* v obdobju 5 let

| Starost (v letih) | Pojavnost na 1000 žensk v skupini, ki je uporabljala placebo, v obdobju 5 let | Razmerje tveganja in 95-odst. IZ | Dodatni primeri na 1000 uporabnic HNZ v obdobju 5 let |
|-------------------|---|----------------------------------|---|
| 50 – 59 | 8 | 1,3 (1,1–1,6) | 3 (1 –5) |

**Ni bilo razlikovanja med ishemično in hemoragično možgansko kapjo.*

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V*.

*[*Za natisnjeno gradivo glejte smernice predloge QRD z opombami.]*

- **Poglavje 4.9 Preveliko odmerjanje**

[V tem poglavju mora biti vstavljeno naslednje besedilo. Morebitno obstoječe poglavje je treba izbrisati.]

Po nenamernem ali namernem dajanju večjih količin zdravila [izmišljeno ime] se lahko pojavijo neželeni učinki, kot so prebavne težave, navzea ipd. Zdravljenje je simptomatsko.

- **Poglavje 5.1 Farmakodinamične lastnosti**

[...]

[V tem poglavju mora biti vstavljeno naslednje besedilo.]

Učinkovina, sintetični 17 β -estradiol, je kemijsko in biološko enak endogenemu človeškemu estradiolu.

Vaginalno uporabljeni estrogen lajša simptome atrofije vagine zaradi pomanjkanja estrogena pri ženskah v pomenopavzi.

Olajšanje vaginalnih simptomov je bilo doseženo v prvih 4 tednih zdravljenja.

- **Poglavje 5.2 Farmakokinetične lastnosti**

[V tem poglavju mora biti vstavljeno naslednje besedilo. Morebitno obstoječe poglavje je treba izbrisati.]

Kadar se estradiol uporablja vaginalno, se absorbira iz vaginalnega epitelija in vstopi v krvni obtok v koncentracijah, ki so nad pomenopavznim razponom.

Po enkratni uporabi 2 g zdravila [izmišljeno ime], kar ustreza 200 μ g E2, so izmerili naslednje vrednosti: $AUC_{0-36} = 1285,2$ pg/ml*h in $C_{max} = 103,5$ pg/ml. Geometrijska sredina razpolovne dobe E2 je bila 5,05 ure, variabilnost med posameznicami pa je bila velika.

V štiritedenski študiji z večkratnimi odmerki je bila povprečna koncentracija estradiola v serumu v izhodišču 6,4 pg/ml, najnižja koncentracija po odmerjanju (ocenjena približno 36 ur po zadnji uporabi študijskega zdravila) pa 15,1 pg/ml. V tej študiji niso merili ravni C_{max} .

Estradiol se hitro presnovi v jetrih in prebavilih v estron in nato v estriol. Pretvorba estradiola v estriol je nepovratna. Več kot 95 % estriola se izloči z urinom, večinoma v obliki glukuronidov.

- **Poglavje 5.3 Predklinični podatki o varnosti**

[V tem poglavju mora biti vstavljeno naslednje besedilo. Morebitno obstoječe poglavje je treba izbrisati.]

17 β -estradiol je dobro znana snov. V nekliničnih študijah niso pridobili nobenih dodatnih podatkov o klinični varnosti, poleg tistih, ki so že vključeni v druga poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila.

B. Označevanje

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI (STIČNI) OVOJNINI

{VRSTA/TIP}

1. IME ZDRAVILA

{(Izmišljeno) ime jakost (v mikrogramih/g) farmacevtska oblika}

{učinkovina/-i/-e}

[...]

Podatki na zunanji ovojnini

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

[V okvirček v tem poglavju mora biti vstavljeno naslednje besedilo.]

Uporabljajte največ 4 tedne

[...]

Podatki na notranji (stični) ovojnini

5. DRUGO

[V okvirček v tem poglavju mora biti vstavljeno naslednje besedilo.]

Uporabljajte največ 4 tedne

C. Navodilo za uporabo

- **Poglavje 1: Kaj je zdravilo [izmišljeno ime] in za kaj ga uporabljamo**

[V tem poglavju mora biti vstavljeno naslednje besedilo.]

Zdravilo [izmišljeno ime] spada v skupino zdravil, imenovana zdravila za vaginalno hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ).

Uporablja se za lajšanje menopavznih simptomov v nožnici, kot sta suhost ali draženje. Medicinski izraz za to je „atrofija vagine“. Atrofija vagine je posledica padca ravni estrogena v vašem telesu. To se po menopavzi zgodi naravno.

Zdravilo [izmišljeno ime] deluje tako, da nadomesti estrogen, ki ga pri ženskah normalno proizvajajo jajčniki. Vstavite ga v nožnico, tako da se hormon sprošča, kjer je potrebno. To lahko zmanjša neugodje v nožnici.

- **Poglavje 2: Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo [izmišljeno ime]**

[Trenutno obstoječe besedilo je treba izbrisati in ga zamenjati s spodnjim.]

Med zdravljenjem z zdravilom [izmišljeno ime] se ravni estradiola v plazmi zvišajo nad fiziološkim razponom pri ženskah po menopavzi. Zato iz varnostnih razlogov zdravila [izmišljeno ime] ne smete uporabljati več kot 4 tedne.

Zdravila [izmišljeno ime] ne uporabljajte, če uporabljate druga zdravila za HNZ, kot so estrogenske tablete, obliži ali gel za zdravljenje vročinskih oblivov ali preprečevanje osteoporoze.

Anamneza in redni pregledi

Uporaba HNZ je povezana s tveganji, ki jih je treba upoštevati pri odločanju, ali naj začnete z uporabo zdravila [izmišljeno ime] oziroma z njo nadaljujete.

Predn začnete uporabljati HNZ, vas bo zdravnik vprašal o vaši lastni zdravstveni anamnezi in zdravstveni anamnezi vaše družine. Zdravnik se lahko odloči opraviti telesni pregled. To lahko vključuje pregled dojk in/ali notranji pregled, če je potrebno.

Pojdite na redne presejalne preglede dojk, kot vam priporoči zdravnik.

- **Zdravila [izmišljeno ime] ne uporabljajte, če**

za vas velja kar koli od naslednjega. Če o kateri koli od spodaj navedenih točk niste prepričani, se pogovorite z zdravnikom, preden uporabite zdravilo [izmišljeno ime].

Zdravila [izmišljeno ime] ne uporabljajte, če

- ste alergični (preobčutljivi) na estradiol ali katero koli sestavino zdravila [izmišljeno ime] (navedeno v poglavju 6 Nadaljnje informacije);
- imate ali ste kdaj imeli raka dojk ali če obstaja sum, da bi ga lahko imeli;
- imate ali ste kdaj imeli raka, ki je občutljiv na estrogene, npr. raka maternične sluznice (endometrija), ali če obstaja sum, da bi ga lahko imeli;
- imate kakršno koli nepojasnjeno krvavitev iz nožnice;

- imate čezmerno zadebeljeno maternično sluznico (hiperplazija endometrija) in tega ne zdravite;
- imate ali ste kdaj imeli v veni krvni strdek (tromboza), na primer v nogah (globoka venska tromboza) ali pljučih (pljučna embolija);
- imate motnjo strjevanja krvi (npr. pomanjkanje proteina C, proteina S ali antitrombina);
- imate ali ste nedavno imeli bolezen, ki so jo povzročili krvni strdki v arterijah, npr. srčni infarkt, možgansko kap ali angino pektoris;
- imate ali ste kdaj imeli bolezen jeter in se rezultati preiskav delovanja vaših jeter niso normalizirali;
- imate redko bolezen krvi, imenovano „porfirija“, ki se prenaša v družini (z dedovanjem).

Če se katero koli od navedenih stanj prvič pojavi pri jemanju zdravila [izmišljeno ime], to zdravilo takoj prenehajte uporabljati in se nemudoma posvetujte z zdravnikom.

- o **Kdaj morate biti pri uporabi zdravila [izmišljeno ime] posebej pozorni**

Če imate ali ste kdaj imeli katero od naslednjih težav, o tem pred začetkom zdravljenja povejte zdravniku, saj se lahko te težave med zdravljenjem z zdravilom <izmišljeno ime> vrnejo ali poslabšajo. V tem primeru morate pogosteje opraviti kontrolni pregled pri zdravniku:

- fibroidi v maternici;
- rast maternične sluznice zunaj maternice (endometrioza) ali čezmerna rast maternične sluznice v anamnezi (hiperplazija endometrija);
- povečano tveganje za nastanek krvnih strdkov (glejte razdelek „Krvni strdki v veni (tromboza)“);
- povečano tveganje za nastanek od estrogena odvisnega raka (npr. če imate mater, sestro ali babico, ki ima raka dojke);
- visok krvni tlak;
- bolezen jeter, npr. benigni tumor jeter;
- sladkorna bolezen;
- žolčni kamni;
- migrena ali hudi glavoboli;
- bolezen imunskega sistema, ki prizadene številne telesne organe (sistemski eritematozni lupus, SLE);
- epilepsija;
- astma;
- bolezen, ki prizadene bobnič in sluh (otoskleroza);
- zelo visoka raven maščobe v krvi (trigliceridi);
- zastajanje tekočine v telesu zaradi težav s srcem ali ledvicami.

- o **Zdravilo [izmišljeno ime] prenehajte jemati in nemudoma obiščite zdravnika**

Če med uporabo HNZ opazite kar koli od naslednjega:

- katero koli od bolezni, navedenih v razdelku „NE jemljite zdravila [izmišljeno ime]“;
- rumeno obarvanje kože ali beločnic (zlatenica). To so lahko znaki bolezni jeter;
- velik porast krvnega tlaka (simptomi so lahko glavobol, utrujenost, omotica);
- migreni podobni glavoboli, ki se pojavijo prvič;
- če zanosite;
- če opazite znake krvnega strdka, kot so:
 - boleče otekanje in pordelost nog;
 - nenadna bolečina v prsnem košu;
 - težave z dihanjem.

Za več informacij glejte razdelek „Krvni strdki v veni (tromboza)“.

HNZ in rak

Čezmerna zadebelitev maternične sluznice (hiperplazija endometrija) in rak maternične sluznice (rak endometrija)

Uporaba samo estrogenskega HNZ poveča tveganje za pojav čezmerne zadebelitve maternične sluznice (hiperplazija endometrija) in raka maternične sluznice (rak endometrija).

Če se zdravilo [izmišljeno ime] uporablja 4 tedne ali manj, ni potrebno dodajanje progestogena. Če zdravilo [izmišljeno ime] uporabljate dlje, kot je priporočeno, tveganje za čezmerno rast maternične sluznice ni znano.

Če se pojavi krvavitev ali kapljice krvi (krvavi madeži) ali če se krvavitve nadaljujejo, tudi ko ste prenehali uporabljati zdravilo [izmišljeno ime], morate obiskati zdravnika. To bi lahko bil znak, da se je vaš endometrij zadebelil.

Rak dojke

Dokazi kažejo, da jemanje kombiniranega estrogensko-progestogenskega in morda tudi samo estrogenskega HNZ povečuje tveganje za raka dojke. Dodatno tveganje je odvisno od tega, kako dolgo uporabljate HNZ. Pokaže se v nekaj letih, vendar se v nekaj letih (največ petih) po prenehanju zdravljenja vrne na normalno.

Pri ženskah, ki so jim odstranili maternico in ki pet let uporabljajo samo estrogensko HNZ, so dokazali majhno oziroma nično povečanje tveganja za raka dojke.

Primerjava

Pri ženskah, starih od 50 do 79 let, ki ne uporabljajo HNZ, bodo v 5-letnem obdobju diagnosticirali raka dojke pri približno 9 do 17 ženskah od 1000. Pri ženskah, starih od 50 do 79 let, ki pet let uporabljajo kombinirano estrogensko-progestogensko HNZ, bo teh primerov 13 do 23 na 1000 uporabnic (tj. dodatnih 4 do 6 primerov).

Svoje dojke redno pregledujte. Obiščite zdravnika, če opazite kakršne koli spremembe, kot npr.:

- vdolbinice v koži;

- spremembe bradavice;
- kakršne koli bulice, ki jih lahko vidite ali čutite.

Poleg tega vam svetujemo, da se vključite v presejalne programe mamografije, ki vam bodo na voljo. Pri mamogramskem presejanju je pomembno, da obvestite medicinsko sestro/zdravstvenega delavca, ki izvaja rentgensko slikanje, da uporabljate HNZ, saj to zdravilo lahko poveča gostoto dojk, kar lahko vpliva na izid mamograma. Kjer je gostota dojk povečana, mamografija morda ne zazna vseh bulic.

Rak jajčnikov

Rak jajčnikov je redek, bistveno redkejši od raka dojk. Uporaba samo estrogenskega ali kombiniranega estrogeno-progestogenskega HNZ je bila povezana z rahlo zvečanim tveganjem za raka jajčnikov.

Tveganje za raka jajčnikov se spreminja s starostjo. Na primer pri ženskah, ki so stare od 50 do 54 let in ki ne uporabljajo HNZ, bodo v 5-letnem obdobju diagnosticirali raka jajčnikov pri približno dveh ženskah od 2000. Pri ženskah, ki uporabljajo HNZ pet let, bodo raka jajčnikov odkrili pri približno treh ženskah izmed 2000 uporabnic (tj. približno en dodaten primer).

Učinek HNZ na srce in obtočila

Krvni strdki v veni (tromboza)

Tveganje za krvne strdke v venah je pri uporabnicah HNZ približno 1,3- do 3-krat večje kot pri neuporabnicah, še posebej v prvem letu uporabe.

Krvni strdki so lahko resni in če kateri od njih zaide v pljuča, lahko povzroči bolečine v prsnem košu, težko dihanje, omedlevico ali celo smrt.

Verjetnost, da se bo v vaših venah pojavil krvni strdek, se povečuje z leti in če za vas velja kaj od naštetega. Obvestite zdravnika, če za vas velja kaj od naslednjega:

- zaradi večjega kirurškega posega, poškodbe ali bolezn dolgo časa ne morete hoditi (glejte tudi poglavje 3 Če potrebujete kirurški poseg);
- imate izrazito čezmerno telesno maso (ITM > 30 kg/m²);
- imate težave s strjevanjem krvi, zaradi katerih je potrebno dolgotrajno zdravljenje z zdravilom za preprečevanje nastanka krvnih strdkov;
- če je kateri od vaših bližnjih sorodnikov kdaj imel krvni strdek v nogah, pljučih ali drugem organu;
- imate sistemski eritematozni lupus (SLE);
- imate raka.

Glede znakov krvnih strdkov glejte razdelek „Prenehajte jemati zdravilo [izmišljeno ime]“ in nemudoma obiščite zdravnika.

Primerjava

Pri ženskah, ki so stare od 50 do 60 let in ne uporabljajo HNZ, bi pojav krvnega strdka v veni v petletnem obdobju pričakovali pri 4 do 7 ženskah od 1000.

Pri ženskah, ki so stare od 50 do 60 let in več kot pet let uporabljajo kombinirano estrogeno-progestogeno HNZ, bo teh primerov 9 do 12 na 1000 uporabnic (tj. dodatnih 5 primerov).

Pri ženskah, ki so stare od 50 do 60 let in ki so jim odstranili maternico in ki pet let uporabljajo samo estrogeno HNZ, bo teh primerov 5 do 8 na 1000 uporabnic (tj. 1 dodaten primer).

Bolezen srca (srčni infarkt)

Ni dokazov, da bi HNZ preprečilo srčni infarkt.

Pri ženskah, ki so starejše od 60 let in uporabljajo estrogensko-progestogensko HNZ, je nekoliko večja verjetnost za pojav bolezni srca kot pri ženskah, ki ne uporabljajo HNZ.

Pri ženskah, ki so jim odstranili maternico in uporabljajo samo estrogensko zdravljenje, tveganje za nastanek srčne bolezni ni povečano.

Možganska kap

Tveganje za možgansko kap je pri uporabnicah HNZ približno 1,5-krat večje kot pri neuporabnicah. Število dodatnih primerov možganske kapi zaradi uporabe HNZ se povečuje s starostjo.

Primerjava

Pri ženskah, ki so stare od 50 do 60 let in ne uporabljajo HNZ, bi možgansko kap bi v petletnem obdobju pričakovali pri 8 ženskah od 1000. Pri ženskah, ki so stare od 50 do 60 let in ki uporabljajo HNZ, bo v petih letih 11 primerov na 1000 uporabnic (tj. 3 dodatni primeri).

Druge stanja

HNZ ne bo preprečilo izgube spomina. Obstaja nekaj dokazov o večjem tveganju za izgubo spomina pri ženskah, ki začnejo uporabljati HNZ po 65. letu starosti. Posvetujte se z zdravnikom.

Lokalni neželeni učinki

Intravaginalno uporabljeni aplikator lahko povzroči manjšo lokalno poškodbo.

Otroci in mladostniki

Zdravilo [izmišljeno ime] se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih.

○ **Druge zdravila in zdravilo [izmišljeno ime]**

Medsebojnega delovanja zdravila [izmišljeno ime] in drugih zdravil niso preučevali.

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati/uporabljati katero koli drugo zdravilo, vključno z zdravili brez recepta, zdravili rastlinskega izvora in drugimi naravnimi izdelki.

Nekatera zdravila lahko vplivajo na učinek zdravila [izmišljeno ime]. To lahko privede do neredne krvavitve. To velja za naslednja zdravila:

- zdravila za epilepsijo (npr. barbiturati, fenitoin in karbamazepin);
- zdravila za tuberkulozo (npr. rifampicin in rifabutin);
- zdravila za zdravljenje okužbe s HIV (npr. nevirapin, efavirenz, nelfinavir in ritonavir);
- zdravila rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*).

Laboratorijske preiskave

Če potrebujete laboratorijsko preiskavo, obvestite zdravnika ali laboratorijsko osebje, da uporabljate zdravilo [izmišljeno ime], saj to zdravilo lahko vpliva na rezultate nekaterih laboratorijskih preiskav.

○ **Nosečnost in dojenje**

Zdravilo [izmišljeno ime] je namenjeno za uporabo samo pri ženskah po menopavzi. Če zanosite, zdravilo [izmišljeno ime] prenehajte jemati in se posvetujte z zdravnikom. Zdravilo [izmišljeno ime] se ne sme uporabljati med dojenjem.

○ **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ni znanega učinka.

Zdravilo [izmišljeno ime] vsebuje benzilalkohol ter cetil in stearilalkohol

[za zdravila družbe Montavit se mora namesto tega uporabiti spodnja poved]

Zdravilo [izmišljeno ime] vsebuje benzilalkohol, cetil in stearilalkohol ter propilenglikol

To zdravilo vsebuje [količina v mg] benzilalkohola na dani odmerek. Benzilalkohol lahko povzroči blago lokalno draženje.

Cetil in stearilalkohol lahko povzroči lokalno draženje kože (npr. kontaktni dermatitis).

[za zdravila družbe Montavit je treba dodati spodnjo poved]

To zdravilo vsebuje [količina v mg] propilenglikola na dani odmerek. Propilenglikol v tem zdravilu ima lahko enak učinek kot pitje alkohola in poveča verjetnost za neželene učinke. Polipropilenglikol lahko povzroči draženje kože.

• **Poglavje 3: Kako uporabljati zdravilo [izmišljeno ime]**

[Besedilo v nadaljevanju je treba vstaviti v to poglavje, obstoječe besedilo pa izbrisati]

Pri uporabi zdravila [izmišljeno ime] vedno natančno upoštevajte napotke v tem navodilu za uporabo. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravnik si bo prizadeval, da bi za zdravljenje vaših simptomov predpisal najmanjši odmerek za najkrajši čas, kot je potrebno. Če menite, da je odmerek premočen ali ni dovolj močen, se pogovorite z zdravnikom.

- Zdravilo [izmišljeno ime] lahko začnete uporabljati na dan, ki je za vas najprimernejši.
- Zdravilo [izmišljeno ime] je krema za vaginalno uporabo.

- Zdravilo [izmišljeno ime] je treba v nožnico nanesti z aplikatorjem.
- Aplikator je treba po vsaki uporabi očistiti s toplo vodo.
- Če se aplikator poškoduje, ga ne smete več uporabljati in o tem obvestite proizvajalca.
- Zdravila [izmišljeno ime] ne uporabljajte tik po spolnem odnosu ali kot lubrikant, da pri partnerju ne pride do morebitnih neželenih učinkov.
- Pri uporabi zdravila [izmišljeno ime] skupaj z izdelki iz lateksa (npr. kondomi, diafragmami) bodite posebno pozorni, saj vsebuje pomožne snovi (druge sestavine, zlasti stearate), ki lahko zmanjšajo funkcionalnost teh izdelkov, zato ti postanejo manj zanesljivi.
- Če je koža vaše nožnice zelo ranljiva, bodite pazljivi pri vstavljanju aplikatorja v nožnico.

Kakšen je priporočeni odmerek

- Prvi teden zdravljenja:
Vsebino enega napolnjenega aplikatorja (= 2 g kreme) si vstavite pred spanjem vsak drugi dan (med odmerkoma naj mineta dva dneva).
- Drugi do četrti teden zdravljenja:
Vsebino enega napolnjenega aplikatorja (= 2 g kreme) si vstavite pred spanjem dvakrat tedensko (med odmerkoma naj minejo 3 ali 4 dnevi).

Zdravila [izmišljeno ime] ne uporabljajte več kot 4 tedne. Po končanem ciklu zdravljenja preostanka vsebine ne uporabite več.

[V to poglavje se vstavi uporaba kreme z aplikatorjem. Ta del poglavja 3 med postopkom ni bil spremenjen.]

[...]

[Naslednje besedilo je treba vstaviti po poglavju „Aplikator po uporabi očistite“.]

Kako dolgo je treba uporabljati zdravilo [izmišljeno ime]?

Zdravilo [izmišljeno ime] se ne sme uporabljati dlje kot 4 tedne.

Ni znano, ali dolgotrajno zdravljenje ali večkratni cikli zdravljenja povzročijo zadebelitev maternične sluznice (hiperplazijo endometrija) in rak maternice (rak endometrija). Zato dolgotrajno zdravljenje, ki presega 4 tedne, ni priporočljivo. Če simptomi atrofije vagine vztrajajo več kot 4 tedne, je treba razmisliti o drugih načinih zdravljenja. Pogovorite se z zdravnikom.

Če se pojavi krvavitev ali kapljice krvi (krvavi madeži) ali če se krvavitve nadaljujejo, tudi ko ste prenehali uporabljati zdravilo [izmišljeno ime], morate obiskati zdravnika. To bi lahko bil znak, da se je vaš endometrij zadebelil.

- **Če ste vzeli večji odmerek zdravila [izmišljeno ime], kot bi smeli**

Če enkrat uporabite preveč zdravila [izmišljeno ime], se lahko pojavijo neželeni učinki, kot je siljenje na bruhanje. Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom.

- **Če ste pozabili uporabiti zdravilo [izmišljeno ime]**

Ne uporabite dvojnega odmerka zdravila [izmišljeno ime], če ste pozabili uporabiti en odmerek. Zdravljenje nadaljujte kot običajno.

- **Če prenehate uporabljati zdravilo [izmišljeno ime]**

Zdravnik vam bo pojasnil učinke prekinitve zdravljenja in kdaj ga lahko prekinete. Z vami se bo pogovoril tudi o drugih možnostih zdravljenja.

- **Če potrebujete kirurški poseg**

Če boste potrebovali kirurški poseg, kirurgu povejte, da uporabljate zdravilo [izmišljeno ime]. Morda boste morali prenehati uporabljati zdravilo [izmišljeno ime] (glejte poglavje 2, Krvni strdki v veni).

- **Poglavje 4: Možni neželeni učinki**

[Besedilo v nadaljevanju je treba vstaviti v to poglavje, obstoječe besedilo pa izbrisati]

Pri ženskah, ki uporabljajo zdravila za HNZ, so v primerjavi z ženskami, ki ne uporabljajo HNZ, pogosteje poročali o naslednjih boleznih:

- raku dojke;
- nenormalni rasti ali raku maternične sluznice (hiperplaziji in karcinomu endometrija);
- raku jajčnikov;
- krvnih strdkih v venah nog ali pljučih (venska trombembolija);
- bolezni srca;
- možganski kapi;
- verjetni izgubi spomina, če se HNZ uvede po 65. letu.

Za več informacij o neželenih učinkih glejte poglavje 2.

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo [izmišljeno ime] neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Za izražanje pogostnosti neželenih učinkov se uporabljajo naslednje kategorije:

| | |
|---------------------|--|
| Zelo pogosti: | pojavijo se pri več kot 1 od 10 zdravljenih bolnic |
| Pogosti: | pojavijo se pri 1 do 10 od 100 zdravljenih bolnic |
| Občasni: | pojavijo se pri 1 do 10 od 1.000 zdravljenih bolnic |
| Redki: | pojavijo se pri 1 do 10 od 10.000 zdravljenih bolnic |
| Zelo redki: | pojavijo se pri manj kot 1 od 10.000 zdravljenih bolnic |
| Neznana pogostnost: | pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov |

Občasni: začasno blago lokalno draženje (npr. srbenje, pekoč občutek) in rahel izcedek.

Zelo redki: alergijske reakcije.

[Naslednjo poved je treba spremeniti.]

Pri drugih HNZ so opazili naslednje neželene učinke:

- bolezen žolčnika;
- različne bolezni kože;
- obarvanje kože, zlasti na obrazu ali vratu, imenovano „nosečniške lise“ (kloazma);
- boleče rdeče obarvane kožne vozličke (nodozni eritem);
- izpuščaj s pordelostjo v obliki tarče ali bolečino (multiformni eritem).

Pogosti

depresija, izpadanje las in dlak, bolečina v sklepih, krči v nogah, nenormalna krvavitev iz maternice, bolečina v dojkah, občutljive dojke, povečanje dojk, izcedek iz dojk, povečanje ali zmanjšanje telesne mase, zvišane vrednosti maščob (trigliceridov) v krvi

Občasni

vaginitis, vključno z glivično okužbo spolovil, spremembe spolne sle, motnje razpoloženja, omotica, glavobol, migrena, tesnoba, neprenašanje kontaktnih leč, krvni strdki v veni (tromboza), siljenje na bruhanje, napihnjenost, bolečine v trebuhu, poraščenost, srbenje, izpuščaj, edem

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z <zdravnikom> <ali><,> <farmaceutom> <ali medicinsko sestro>. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.* S tem ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

[*Za natisnjeno gradivo glejte smernice predloge QRD z opombami.]

Če kateri koli neželeni učinek postane resen ali če opazite kateri koli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite zdravnika ali farmacevta.