

Bilaga III

Ändringar av relevanta avsnitt i produktinformationen

Obs!

Dessa ändringar av relevanta avsnitt i produktresumén och bipacksedeln är resultatet av ett hänskjutningsförfarande.

Produktinformationen kan senare komma att uppdateras av de behöriga myndigheterna i varje medlemsstat, i tillämpliga fall i samarbete med referensmedlemsstaten, i enlighet med de förfaranden som fastställts i kapitel 4 avdelning III i direktiv 2001/83/EG.

A. Produktresumé

- **Avsnitt 1 Läkemedlets namn**

[Styrka ska anges som mikrogram/g i detta avsnitt]

{([Fantasinamn]) styrka (i mikrogram/g)¹ läkemedelsform}

[...]

- **Avsnitt 4.1 Terapeutiska indikationer**

[Alla meningar ska raderas från detta avsnitt och följande ska läggas till]

Behandling av symtom på vaginal atrofi på grund av östrogenbrist hos kvinnor efter menopaus.

För behandling av kvinnor över 65 år är erfarenheten begränsad.

- **Avsnitt 4.2 Dosering och administreringsätt**

[Nedanstående text ska ersätta den befintliga texten i detta avsnitt]

Vid behandlingsstart och vid fortsatt behandling av postmenopausala symtom ska lägsta effektiva dos användas under kortast möjliga tid (se även avsnitt 4.4).

Administreringsväg

Kräm för vaginal användning.

[Fantasinamn] ska appliceras med applikator.

Applikatorn ska rengöras med varmt vatten efter varje användning.

Behandling kan påbörjas vilken dag som helst som passar användaren.

För att undvika oönskade effekter hos partnern ska dock [fantasinamn] inte användas omedelbart före samlag eller som glidmedel.

Om [fantasinamn] används tillsammans med latexprodukter (t.ex. kondom eller pessar) kan egenskaperna hos dessa produkter försämrats och de kan bli mindre tillförlitliga eftersom [fantasinamn] innehåller hjälpämnen (andra innehållsämnen, särskilt stearater).

Startdos: En fylld applikator (=2 g kräm) förs in före sänggåendet. Krämen ska appliceras varannan dag, dvs. med intervall på 48 timmar, i en vecka.

Underhållsdos i 2-4 veckor: En fylld applikator (=2 g kräm) förs in före sänggåendet två gånger i veckan.

[Fantasinamn] ska användas under en enstaka behandlingsperiod på högst 4 veckor.

Påverkan på endometriet vid längre tids behandling eller upprepade behandlingar är okänd. Med tanke på den systemiska exponeringen under behandling med [Fantasinamn] rekommenderas inte behandling under längre tid än 4 veckor. Om [fantasinamn] används i högst 4 veckor behövs inget gestagentillskott. Om symtom kvarstår efter 4 veckor ska alternativa behandlingar övervägas.

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

Om en oväntad blödning inträffar måste behandlingen med [fantasinamn] avbrytas tillfälligt tills blödningsorsaken har utretts (se avsnitt 4.4 om endometriesäkerhet).

Om patienten har glömt en dos ska den tas så snart patienten kommer ihåg det. Patienten ska inte ta dubbel dos.

När det gäller behandling av kvinnor över 65 år är erfarenheten begränsad.

Pediatrik population

[Fantasinamn] ska inte användas till barn och ungdomar.

- **Avsnitt 4.3 Kontraindikationer**

[Nedanstående text ska ersätta den befintliga texten i detta avsnitt]

[Fantasinamn] ska inte användas i följande fall:

- Känd, tidigare genomgången eller misstänkt bröstcancer.
- Känd eller misstänkt östrogenberoende malign tumör (t.ex. endometriecancer).
- Odiagnostiserad genital blödning.
- Obehandlad endometriehyperplasi.
- Tidigare eller nuvarande venös tromboembolism (djup ventrombos eller lungemboli).
- Känd trombofili (t.ex. brist på protein C, protein S eller antitrombin, se avsnitt 4.4).
- Pågående eller nyligen genomgången arteriell tromboembolisk sjukdom (t.ex. angina, hjärtinfarkt).
- Akut leversjukdom eller anamnes på leversjukdom, så länge levervärdena inte återgått till det normala.
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Porfyri.

- **Avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet**

[Nedanstående text ska ersätta den befintliga texten i detta avsnitt]

Hormonbehandling vid klimakteriebesvär ska endast sättas in om symtomen har en negativ inverkan på livskvaliteten. Vid all behandling ska en noggrann nytta-riskbedömning göras minst en gång per år och hormonbehandling ska endast fortgå så länge nyttan överväger risken.

[Fantasinamn] ska inte användas till patienter som får systemisk hormonbehandling.

Under behandling med [fantasinamn] ses en ökning av östradiolkoncentrationen i plasma som överstiger de fysiologiska värdena hos postmenopausala kvinnor.

Av säkerhetsskäl begränsas därför behandlingstiden till högst 4 veckor. Eventuella systemiska effekter måste övervakas noga.

Medicinsk undersökning/uppföljning

Innan hormonbehandling sätts in eller återupptas ska en fullständig personlig anamnes och familjeanamnes tas. Medicinsk undersökning (som också inkluderar gynekologisk undersökning och undersökning av bröstet) ska göras med hänsyn tagen till anamnesen, kontraindikationer och varningar. Regelbundna kontroller rekommenderas under behandlingen, med en frekvens och typ som anpassas till den enskilda kvinnan. Kvinnan ska informeras om vilka bröstförändringar som ska rapporteras till läkaren eller sjuksköterskan. Undersökning med lämplig avbildningsteknik, t.ex. mammografi, ska utföras i enlighet med gällande rutiner för screening och anpassas efter den enskilda kvinnans kliniska behov.

Tillstånd som kräver övervakning

Patienten ska övervakas noga om något av följande tillstånd förekommer, har förekommit tidigare och/eller har förvärrats under graviditet eller tidigare hormonbehandling. Dessa tillstånd kan återkomma eller förvärras vid östrogenbehandling, i synnerhet

- leiomyom (fibromyom) eller endometriosis,
- riskfaktorer för tromboemboliska sjukdomar (se nedan),
- riskfaktorer för östrogenberoende tumörer, t.ex. första gradens ärftlighet för bröstcancer,
- hypertoni,
- leversjukdomar (t.ex. leveradenom),
- diabetes mellitus med eller utan kärlkomplikation,
- gallstenssjukdom,
- migrän eller (svår) huvudvärk,
- systemisk lupus erythematosus,
- endometriehyperplasi i anamnesen (se nedan),
- epilepsi,
- astma,
- otoskleros.

Skäl till att omedelbart avbryta behandlingen

Behandlingen ska avbrytas om en kontraindikation upptäcks, samt vid följande tillstånd:

- Gulsot eller försämrad leverfunktion.
- Signifikant blodtryckshöjning.
- Debut av migränliknande huvudvärk.
- Graviditet.

Endometriehyperplasi och -cancer

Risken för endometriehyperplasi och -cancer hos kvinnor med kvarvarande livmoder är förhöjd om östrogener används under lång tid. Den ökade risken för endometriecancer hos användare av

systemiskt östrogen rapporteras vara 2–12 gånger högre än hos icke-användare, beroende på såväl behandlingslängd som östrogendos. Efter avslutad behandling är risken fortsatt förhöjd i minst 10 år.

Riskbedömningarna har gjorts grundat på den systemiska exponeringen från hormonbehandling. Endometriesäkerheten med [fantasinamn] under längre tids behandling och vid upprepade behandlingskurser har inte undersökts i kliniska studier och är därför okänd. Med tanke på den systemiska exponeringen under behandling med [fantasinamn] rekommenderas inte mer än en enstaka behandlingstur som varar i högst 4 veckor (se avsnitt 4.2).

Om blödning eller stänklödning uppstår någon gång under behandlingen eller fortsätter efter behandlingen ska orsaken utredas, vilket kan innebära endometriebiopsi för att utesluta malignitet i endometriet.

Kvinnan ska informeras om att kontakta läkaren vid blödning eller stänklödning under behandling med [fantasinamn].

Behandling med enbart östrogen kan leda till utveckling av premaligna eller maligna förändringar i kvarvarande endometrioshärdar. Därför rekommenderas försiktighet när detta läkemedel ges till kvinnor som har genomgått hysterektomi på grund av endometrios, särskilt vid konstaterad kvarvarande endometrios.

Bröstcancer

Samlade belegg tyder på en ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som tar kombinerat östrogen-gestagen och möjligen också hormonbehandling med enbart östrogen, beroende på hur länge hormonbehandlingen pågår.

I WHI-prövningen såg man ingen ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som genomgått hysterektomi och som fick hormonbehandling med enbart östrogen. Observationsstudier har oftast rapporterat en svag ökning av risken för bröstcancer, men betydligt lägre än hos kvinnor som använder en kombination av östrogen och gestagen.

Den ökade risken visar sig efter några års användning men återgår till baslinjen inom några (högst fem) år efter avbruten behandling.

Hormonbehandling, särskilt kombinationer av östrogen och gestagen, ökar densiteten i mammografibilder, vilket kan försvåra möjligheten att radiologiskt upptäcka bröstcancer.

Ovarialcancer

Ovarialcancer är betydligt ovanligare än bröstcancer.

Enligt epidemiologiska belegg från en stor metaanalys är risken lätt förhöjd hos kvinnor som använder hormonbehandling med enbart östrogen eller en kombination av östrogen och gestagen, vilket visar sig inom 5 års användning och avtar med tiden när behandlingen avbrutits.

Vissa andra studier, bland annat WHI-prövningen, tyder på att användning av kombinerad hormonbehandling kan ge en liknande eller något lägre risk (se avsnitt 4.8).

Venös tromboembolism

Hormonbehandling är förenad med en 1,3–3 gånger högre risk att utveckla venös tromboembolism, dvs. djup ventrombos eller lungemboli. Sannolikheten för en sådan komplikation är störst under det första året med HRT.

Patienter med känd trombofili har en ökad risk för venös tromboembolism och hormonbehandling kan öka denna risk ytterligare. Hormonbehandling är därför kontraindicerad för dessa patienter (se avsnitt 4.3).

Allmänt kända riskfaktorer för venös tromboembolism är östrogenbehandling, högre ålder, större kirurgiska ingrepp, långvarig immobilisering, fetma (BMI >30 kg/m²), graviditet/postpartumperiod, systemisk lupus erythematosus (SLE) och cancer. Det råder ingen konsensus om betydelsen av åderbräck i samband med venös tromboembolism.

Liksom hos alla postoperativa patienter måste förebyggande åtgärder övervägas för att förhindra venös tromboembolism efter operation. Om en längre tids immobilisering förväntas efter en planerad operation rekommenderas ett uppehåll i behandlingen med [fantasinamn]. Kvinnor utan egen anamnes på venös tromboembolism men med en förstegradssläkting som haft trombos i unga år kan erbjudas screening efter att ha fått utförlig information om undersökningens begränsningar (endast en del av de trombofila defekterna upptäcks vid screening).

Om en trombofil defekt upptäcks som segregerar med trombos hos familjemedlemmar, eller om defekten är "allvarlig" (t.ex. brist på antitrombin, protein S eller protein C eller en kombination av defekter), är hormonbehandling kontraindicerad.

Nytta-riskförhållandet för användning av hormonbehandling måste noga övervägas för kvinnor som redan står på långtidsbehandling med antikoagulantia.

Om venös tromboembolism utvecklas efter att behandlingen påbörjats ska läkemedlet sättas ut. Patienterna ska uppmanas att omedelbart kontakta läkare vid symtom som kan tyda på tromboembolism (t.ex. smärtsam svullnad i ett ben, plötslig bröstsmärta eller dyspné).

Kranskärslsjukdom

Det finns inga belägg från randomiserade kontrollerade prövningar för något skydd mot hjärtinfarkt för kvinnor, med eller utan befintlig kranskärslsjukdom, som får hormonbehandling med östrogen-gestagen i kombination eller enbart östrogen.

Randomiserade kontrollerade data visade ingen ökad risk för kranskärslsjukdom för kvinnor som genomgått hysterektomi och som behandlades med enbart östrogen.

Ischemisk stroke

Behandling med en kombination av östrogen-gestagen eller enbart östrogen är förknippat med en upp till 1,5 gånger högre risk för ischemisk stroke. Den relativa risken förändras inte med åldern eller tid efter menopaus. Eftersom risken för stroke redan utan behandling är starkt åldersberoende ökar emellertid den totala risken för stroke med åldern hos kvinnor som använder hormonbehandling.

Andra tillstånd

Östrogener kan orsaka vätskeretention, varför patienter med hjärt- eller njurdysfunktion ska observeras noga.

Kvinnor med konstaterad hypertriglyceridemi ska följas upp noga under östrogenbehandling eller kombinerad hormonbehandling eftersom sällsynta fall av kraftigt förhöjda plasmatriglycerider som lett till pankreatit har rapporterats vid östrogenbehandling av kvinnor med detta tillstånd.

Östrogener ökar halten av tyroxinbindande globulin (TBG), vilket leder till större total mängd cirkulerande sköldkörtelhormoner (uppmätt som proteinbundet jod [PBI]), T4 (kolonn eller radioimmunanalys) eller T3 (radioimmunanalys). T3-resinupptaget minskar, vilket speglar det förhöjda TBG-värdet. Koncentrationen av fritt T4 och fritt T3 är oförändrade. Övriga bindande proteiner kan vara förhöjda i serum, t.ex. kortikoidbindande globulin (CBG) och könshormonbindande globulin (SHBG), vilket leder till högre halt cirkulerande kortikosteroider respektive könssteroider. Koncentrationen av fritt eller biologiskt aktivt hormon är oförändrad. Andra plasmaproteiner kan öka (angiotensinogen/reninsubstrat, alfa-1-antitrypsin och ceruloplasmin).

Hormonbehandling förbättrar inte den kognitiva funktionen. I WHI-prövningen finns vissa belegg för en ökad risk för trolig demens hos kvinnor som börjar använda kombinerad hormonbehandling eller hormonbehandling med enbart östrogen kontinuerligt efter 65 års ålder.

Lokala biverkningar

Applikatorn som förs in i vagina kan orsaka ett mindre, lokalt trauma, särskilt hos kvinnor med svår vaginal atrofi.

Hjälpämnen är bensylalkohol och cetylstearylalkohol.

[För Montavit-produkter ska följande mening användas i stället för den ovanstående]

Hjälpämnen är bensylalkohol, cetylstearylalkohol och propylenglykol.

Detta läkemedel innehåller [mängd i mg] mg bensylalkohol per applicerad dos. Bensylalkohol kan orsaka en lätt lokal irritation.

Detta läkemedel innehåller cetylstearylalkohol som kan orsaka lokal hudirritation (t.ex. kontaktdermatit).

[För Montavit-produkter ska här även anges]

Detta läkemedel innehåller [mängd i mg] mg propylenglykol per applicerad dos

- **Avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

[Nedanstående text ska ersätta den befintliga texten i detta avsnitt]

Eventuella interaktioner mellan [fantasinamn] och andra läkemedel har inte undersökts.

Metabolismen av östrogener kan öka vid samtidig behandling med substanser som man vet inducerar läkemedelsmetaboliserande enzymer, särskilt cytokrom P450-zymer, såsom antiepileptika (t.ex. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) och antimikrobiella medel (t.ex. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Ritonavir och nelfinavir är kända som starka hämmare, men uppvisar inducerande egenskaper när de ges tillsammans med steroidhormoner. Naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) kan inducera metabolism av östrogener.

En ökad metabolism av östrogener kan leda till minskad effekt och förändrat blödningsmönster från livmodern.

Vid administrering via vagina undviks förstapassagemetabolism i levern och därför kan vaginalt tillfört östrogen påverkas mindre av enzyminducerare än hormoner som ges peroralt.

- **Avsnitt 4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

[Nedanstående text ska ersätta den befintliga texten i detta avsnitt]

Graviditet.

[Fantasinamn] är inte indicerat under graviditet. Om patienten blir gravid under behandling med [fantasinamn] ska behandlingen omedelbart sättas ut. De flesta epidemiologiska studierna har hittills inte visat på några teratogena eller fetotoxiska effekter när en gravid kvinna oavsiktligt behandlats med östrogen.

Amning

[Fantasinamn] ska inte användas under amning.

- **Avsnitt 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

[Nedanstående text ska ersätta den befintliga texten i detta avsnitt]

[Fantasinamn] har sannolikt ingen effekt på vakenhet eller koordinationsförmåga.

- **Avsnitt 4.8 Biverkningar**

[Nedanstående text ska ersätta den befintliga texten i detta avsnitt]

Erfarenheter efter godkännandet för försäljning

Följande biverkningar relaterade till [fantasinamn] har rapporterats:

Organsystem (MedDRA)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Övergående, lindrig lokal irritation (t.ex. klåda, sveda). Lättare flytning	Överkänslighetsreaktion i huden (allergiskt kontakteksem)

Följande biverkningar har förekommit vid peroral och/eller transdermal östrogenbehandling (klasseffekter):

Organsystem	Vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$ ($\geq 1\ %$ och $< 10\ %$)	Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$ ($\geq 0,1\ %$ och $< 1\ %$)
Infektioner och infestationer		Vaginit, inklusive candidavaginit
Immunsystemet		Överkänslighet
Psykiska störningar	Depression	Förändrad libido, humörförändringar
Centrala och perifera nervsystemet		Yrsel, huvudvärk, migrän, oro/ångest

Ögon		Intolerans mot kontaktlinser
Blodkärl		Ventrombos, lungemboli
Magtarmkanalen		Illamående, uppsvälldhet, buksmärtor
Lever och gallvägar		Gallblåsesjukdom
Hud och subkutan vävnad	Alopeci	Kloasma/melasma, hirsutism, klåda, hudutslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi, benkramper	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Onormal livmoderblödning (genombrottsblödning/stänkblödning), bröstsmärtor, ömma bröst, bröstförstoring, sekret från bröstvårtan, leukorré	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Ödem
Undersökningar	Viktförändring (ökning eller minskning), förhöjda triglycerider	

Övriga risker

Andra biverkningar har rapporterats i samband med behandling med östrogen/gestagen:

- Hud och subkutan vävnad: erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulär purpura.
- Sannolik demens över 65 års ålder (se avsnitt 4.4).
- Gallblåsesjukdom.

Risk för bröstcancer

- En upp till dubbelt så hög risk att få bröstcancer rapporteras hos kvinnor som behandlas med kombinerat östrogen-gestagen i mer än 5 år.
- Den förhöjda risken hos användare av enbart östrogen är betydligt lägre än den som ses hos användare av kombinerat östrogen-gestagen.
- Risken är avhängig användningstiden (se avsnitt 4.4).
- Resultat från den största randomiserade placebokontrollerade prövningen (WHI-studien) och den största epidemiologiska studien (MWS) presenteras.

”Million Women study” – beräknad ökad risk för bröstcancer efter 5 års användning

Ålder (år)	Antal extra fall per 1 000 användare av hormonbehandling under en 5-årsperiod*	Risikkvot [#]	Antal extra fall per 1 000 användare hormonbehandling under 5 år (95 % KI)
Enbart östrogen			
50 – 65	9 – 12	1,2	1 – 2 (0 – 3)
Kombination östrogen-gestagen			
50 – 65	9 – 12	1,7	6 (5 – 7)
*Hämtat från incidenstal vid baslinjen i utvecklade länder.			
#Total risikkvot. Risikkvoten är inte konstant utan ökar med ökande användningstid.			
Obs! Eftersom bakgrundsincidensen för bröstcancer varierar i olika EU-länder förändras även antalet tillkommande fall av bröstcancer proportionellt.			

WHI-studier i USA – ökad risk för bröstcancer efter 5 års användning

Ålder (år)	Incidens per 1 000 kvinnor i placebogrupper under en 5 årsperiod	Risikkvot och 95 % KI	Antal extra fall per 1 000 användare hormonbehandling under 5 år (95 % KI)
Endast konjugerat östrogen (CEE)			
50 – 79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6 – 0)*
Konjugerat östrogen och gestagen (CEE+MPA) [#]			
50 – 79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0 – 9)
*WHI-studien på kvinnor utan livmoder, vilken inte visade på någon förhöjd risk för bröstcancer			
# När analysen begränsades till kvinnor som inte hade använt hormonbehandling före studien sågs ingen förhöjd risk under de första 5 behandlingsåren. Efter 5 år var risken högre än hos icke-användare.			

Endometriehyperplasi och -cancer

Postmenopausala kvinnor med kvarvarande livmoder

Risken för endometriecancer hos kvinnor med kvarvarande livmoder, som inte använder hormonbehandling, är cirka 5 fall per 1 000 kvinnor. Beroende på hur länge behandling med enbart östrogen ges och i vilken dos, varierar den ökade risken för endometriecancer i epidemiologiska studier mellan 5 och 55 extra fall per 1 000 kvinnor i åldern 50–65 år.

Ovarialcancer

Användning av hormonbehandling med enbart östrogen eller en kombination av östrogen och gestagen har förknippats med en lätt ökad risk för ovarialcancer (se avsnitt 4.4).

En metaanalys av 52 epidemiologiska studier visade på en ökad risk för ovarialcancer hos kvinnor som använder hormonbehandling jämfört med kvinnor som aldrig använt hormonbehandling (RR 1,43, 95 % KI 1,31–1,56). För kvinnor i åldern 50–54 år som tar hormonbehandling i 5 år innebär detta omkring 1 extra fall per 2 000 användare. Av 2 000 kvinnor i åldern 50–54 år som inte tar hormonbehandling kommer cirka 2 att få diagnosen ovarialcancer under en 5-årsperiod.

Risk för venös tromboemboli

Hormonbehandling förknippas med en 1,3–3 gånger högre relativ risk för venös tromboembolism, dvs. djup ventrombos eller lungemboli. Sannolikheten för sådan komplikation är störst under det första året med hormonbehandling (se avsnitt 4.4). Resultat av WHI studierna presenteras nedan:

WHI-studier – ökad risk för venös tromboembolism under 5 års användning

Ålder (år)	Incidens per 1 000 kvinnor i placebogruppern under 5 år	Risikkvot och 95 % KI	Antal extra fall per 1 000 användare
Enbart oralt östrogen*			
50 – 79	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3 – 10)
Kombination östrogen-gestagen, oralt			
50 – 79	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1 –13)
<i>*Studie av kvinnor utan livmoder</i>			

Risk för kranskärslsjukdom

Risken för kranskärslsjukdom är något förhöjd hos kvinnor som använder kombinerat östrogen-gestagen och som är över 60 år (se avsnitt 4.4).

Risk för ischemisk stroke

Behandling med enbart östrogen och östrogen-gestagen i kombination är förknippad med en upp till 1,5 gånger högre relativ risk för ischemisk stroke. Risken för hemorragisk stroke är inte förhöjd under användning av hormonbehandling.

Denna relativa risk är inte beroende av ålder eller användningstid, men eftersom risken vid baslinjen är starkt åldersberoende ökar den totala risken för stroke med åldern hos kvinnor som använder hormonbehandling, se avsnitt 4.4.

WHI-studierna sammantaget – ökad risk för ischemisk stroke* under 5 års användning

Ålder (år)	Incidens per 1 000 kvinnor i placebogruppern under 5 år	Risikkvot och 95 % KI	Antal extra fall per 1 000 användare under 5 år
50 – 59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1 –5)
<i>*Ingen åtskillnad gjordes mellan ischemisk och hemorragisk stroke.</i>			

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V*.

[*For the printed material, please refer to the guidance of the annotated QRD template.]

- **Avsnitt 4.9 Överdoser**

[Nedanstående text ska läggas till i detta avsnitt. All befintlig text ska raderas.]

Oönskade effekter, t.ex. gastrointestinala besvär, illamående osv., kan förekomma efter oavsiktlig eller avsiktlig administrering av stora mängder [Fantasinamn]. Behandlingen ska vara symtomatisk.

- **Avsnitt 5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

[...]

[Nedanstående text ska läggas till i detta avsnitt.]

Den aktiva substansen, syntetiskt 17-beta-östradiol, är kemiskt och biologiskt identiskt med endogent humant östradiol.

Vaginalt applicerat östrogen lindrar symtomen på vaginal atrofi på grund av östrogenbrist hos postmenopausala kvinnor.

Vaginala symtom lindrades under de första fyra behandlingsveckorna.

- **Avsnitt 5.2 – Farmakokinetiska egenskaper**

[Nedanstående text ska läggas till i detta avsnitt. All befintlig text ska raderas.]

Vid vaginal applicering absorberas östradiol från vaginalepitelet och kommer in i blodcirkulationen i koncentrationer som överstiger de postmenopausala.

Följande värden fastställdes efter en engångsdos om 2 g [fantasinamn], vilket motsvarar 200 mikrogram E2: $AUC_{0-36} = 1\ 285,2\ \text{pg/ml}\cdot\text{h}$ och $C_{\text{max}} = 103,5\ \text{pg/ml}$. Geometriskt medelvärde för halveringstiden för E2 var 5,05 timmar, med stora variationer mellan individerna.

I en fyra veckor lång studie med multipla doser var genomsnittlig östradiolkoncentration i serum vid baslinjen samt dalvärdet (beräknat cirka 36 timmar efter den sista administreringen av studieläkemedel) 6,4 pg/ml respektive 15,1 pg/ml. Inga C_{max} -nivåer uppmättes i denna studie.

Östradiol metaboliseras snabbt i levern och tarmarna till östron och därefter till östriol. Omvandlingen av östradiol till östriol är irreversibel. Över 95 % av östriol utsöndras via urinen, främst i form av glukuronider.

- **Avsnitt 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

[Nedanstående formulering ska läggas till i detta avsnitt. All befintlig text ska raderas.]

17-beta-östradiol är en välkänd substans. Icke-kliniska studier ledde inte till några ytterligare data av relevans för den kliniska säkerheten förutom de som redan finns i andra avsnitt av produktresumén.

B. Märkning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ INNERFÖRPACKNINGEN
{FÖRPACKNINGSTYP}

1. LÄKEMEDLETS NAMN

{(Fantasinamn) styrka (i mikrogram/gram) läkemedelsform}

{aktiv(a) substans(er)}

[...]

Text som ska finnas på yttre förpackningen

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

[Nedanstående text ska läggas till i en ruta i detta avsnitt]

Får användas i högst 4 veckor

[...]

Text som ska finnas på små inre läkemedelsförpackningar

5. ÖVRIGT

[Nedanstående text ska läggas till i en ruta i detta avsnitt]

Får användas i högst 4 veckor

C. Bipacksedel

- **Avsnitt 1: Vad [fantasinamn] är och vad det används för**

[Nedanstående text ska läggas till i detta avsnitt]

[Fantasinamn] tillhör en grupp läkemedel som kallas vaginal hormonbehandling.

Det används för att lindra symtom i vagina efter klimakteriet, såsom torrhet eller irritation. På medicinskt fackspråk kallas detta för "vaginal atrofi". Tillståndet orsakas av att mängden östrogen minskar i kroppen. Detta är naturligt efter klimakteriet.

[Fantasinamn] verkar genom att ersätta det östrogen som normalt produceras i kvinnans äggstockar. Läkemedlet förs in i vagina och hormonet frisätts därmed precis där det behövs. Detta kan lindra de vaginala besvären.

- **Avsnitt 2: Vad du behöver veta innan du använder [fantasinamn]**

[Nuvärande text ska raderas från detta avsnitt och ersättas av nedanstående text]

Under behandling med [fantasinamn] ökar östradiolkoncentrationen i plasma till en nivå som överstiger de fysiologiska värdena hos kvinnor efter klimakteriet. Av säkerhetsskäl ska du därför inte använda [fantasinamn] i mer än 4 veckor.

Använd inte [fantasinamn] samtidigt som du tar andra hormonläkemedel för att behandla vallningar eller förhindra benskörhet, t.ex. tabletter, plåster eller geler som innehåller östrogen.

Sjukdomshistoria och regelbundna kontroller

Hormonbehandling medför risker som man måste ta hänsyn till när man fattar beslut om att börja använda eller fortsätta med [fantasinamn].

Innan du börjar med hormonbehandling ställer läkaren frågor om din och din familjs sjukdomshistoria. Läkaren kommer kanske att göra en kroppsundersökning. Denna kan omfatta en undersökning av dina bröst och/eller en gynekologisk undersökning, om det behövs.

Gå på regelbundna kontroller av bröstet enligt läkarens rekommendation.

- **Använd inte [fantasinamn] om**

något av följande gäller dig. Om du är osäker på någon av punkterna nedan, tala med läkaren innan du använder [fantasinamn].

Använd inte [fantasinamn]

- om du är allergisk (överkänslig) mot östradiol eller något annat innehållsämne i [fantasinamn] (anges i avsnitt 6)
- om du har eller någonsin har haft bröstcancer eller du misstänks ha det
- om du har eller någonsin har haft cancer som är känslig för östrogener, till exempel cancer i livmoderslemhinnan (endometriet), eller du misstänks ha det
- om du har en oförklarlig vaginal blödning
- om du har en kraftigt förtjockad livmoderslemhinna (endometriehyperplasi) som inte behandlas

- om du har eller någonsin har haft en blodpropp i en ven (trombos), t.ex. i benen (djup ventrombos) eller lungorna (lungemboli)
- om du har en blodkoagulationsrubbing (t.ex. brist på protein C, protein S eller antitrombin)
- om du har eller nyligen har haft en sjukdom orsakad av blodproppar i artärerna, såsom hjärtinfarkt, stroke eller kärlkramp
- om du har eller någonsin har haft en leversjukdom och dina levervärden inte har återgått till de normala
- om du har en sällsynt blodsjukdom som kallas porfyri och som är ärftlig.

Om något av ovanstående tillstånd uppkommer för första gången när du använder [fantasinamn] ska du omedelbart sluta använda läkemedlet och kontakta läkaren.

- o **När du behöver vara särskilt försiktig med [fantasinamn]**

Innan du börjar med behandlingen ska du tala om för läkaren om du någonsin har haft något av följande besvär, eftersom dessa kan komma tillbaka eller förvärras när du använder [fantasinamn]. I så fall ska du gå på tätare kontroller hos läkaren.

- Muskelknutor (myom) i livmodern.
- Livmoderslemhinna som växer utanför livmodern (endometrios) eller kraftigt förtjockad livmoderslemhinna (endometriehyperplasi).
- Ökad risk för blodproppar (se "Blodproppar i en ven (trombos)").
- Ökad risk att få östrogenkänslig cancer (t.ex. om din mamma, syster eller mormor/farmor har haft bröstcancer).
- Högt blodtryck.
- Leversjukdom, t.ex. en godartad levertumör.
- Diabetes.
- Gallsten.
- Migrän eller svår huvudvärk.
- En sjukdom i immunsystemet som påverkar många organ i kroppen (systemisk lupus erythematosus, SLE).
- Epilepsi.
- Astma.
- En sjukdom som drabbar trumhinnan och hörseln (otoskleros).
- Mycket höga blodfetter (triglycerider).
- Vätskeansamling till följd av hjärt- eller njurproblem.

- o **Sluta använda [fantasinamn] och sök läkare omedelbart**

om du märker något av följande när du tar hormonbehandling:

- Något av de tillstånd som nämns i avsnittet "Använd inte [fantasinamn]".
- Gulfärgning av hud eller ögonvitor (gulsot), då det kan vara tecken på leversjukdom.
- Kraftigt förhöjt blodtryck (med symtom som huvudvärk, trötthet, yrsel).
- Migränliknande huvudvärk som inträffar för första gången.
- Du blir gravid.
- Tecken som tyder på en blodpropp, till exempel
 - smärtsam svullnad och rodnad på benen,
 - plötslig bröstsmärta,
 - andningssvårigheter.

Mer information finns i "Blodproppar i en ven (trombos)".

Hormonbehandling och cancer

Kraftig förtjockning av livmoderslemhinnan (endometriehyperplasi) och cancer i livmoderslemhinnan (endometriecancer)

När man använder hormonbehandling med enbart östrogen ökar risken för kraftig förtjockning av livmoderslemhinnan (endometriehyperplasi) och cancer i livmoderslemhinnan (endometriecancer).

Om [fantasinamn] används i högst 4 veckor behövs inget tillskott av gestagen. Risken för kraftig förtjockning av livmoderslemhinnan är okänd om man tar [fantasinamn] under längre tid än den rekommenderade.

Om du får blödningar eller stänklödningar, eller om blödningarna fortsätter när du har slutat använda [fantasinamn], ska du boka tid hos läkaren. Det kan vara tecken på att din livmoderslemhinna har blivit tjockare.

Bröstcancer

Det finns uppgifter som tyder på att hormonbehandling med en kombination av östrogen och gestagen, och möjligen även med enbart östrogen, ökar risken för bröstcancer. Hur mycket risken ökar beror på hur länge du använder hormonbehandling. Den ökade risken visar sig inom några år. Den återgår till det normala inom några år (högst 5 år) efter att behandlingen avbrutits.

För kvinnor vars livmoder opererats bort och som använt hormonbehandling med enbart östrogen i 5 år har man inte visat på någon eller endast ringa ökad risk för bröstcancer.

Jämförelse

Av 1 000 kvinnor i åldern 50–79 år som inte får hormonbehandling kommer i genomsnitt 9–17 kvinnor att få bröstcancer under en 5-årsperiod. Hos 1 000 kvinnor i åldern 50–79 år som får hormonbehandling med östrogen-gestagen under 5 år, kommer det att inträffa 13–23 fall (dvs. 4–6 extra fall).

Kontrollera dina bröst regelbundet. Gå till läkare om du märker någon förändring såsom

- gropar i huden
- förändringar i bröstvårtan
- knölar som du kan se eller känna.

Du bör också gå på de mammografiundersökningar som erbjuds. Inför en mammografi är det viktigt att du informerar sjuksköterskan/personalen som tar bilderna att du får hormonbehandling eftersom läkemedlet kan öka tätheten i bröstet och påverka bildresultatet. Där tätheten är högre kan det hända att alla knutor inte upptäcks med mammografin.

Äggstockscancer

Äggstockscancer är sällsynt – mycket mer sällsynt än bröstcancer. Användning av hormonbehandling med enbart östrogen eller en kombination av östrogen-gestagen har förknippats med en lätt förhöjd risk för äggstockscancer.

Risken för äggstockscancer varierar med åldern. Till exempel kommer omkring 2 kvinnor av 2 000 i åldern 50–54 år som inte tar sådan behandling att få diagnosen äggstockscancer under en 5-årsperiod. Vad gäller kvinnor som har använt hormonbehandling i 5 år kommer det att finnas cirka 3 fall per 2 000 användare (dvs. cirka 1 extra fall).

Effekten av hormonbehandling på hjärta och blodcirkulation

Blodproppar i en ven (trombos)

Risken för blodproppar i venerna är omkring 1,3 till 3 gånger högre hos kvinnor som använder hormonbehandling än hos icke-användare, särskilt under det första året.

Blodproppar kan vara allvarliga, och om en sådan förs vidare till lungorna kan den orsaka bröstsmärta, andnöd, svimning och t.o.m. dödsfall.

Risken för att få en blodpropp i en ven ökar med åldern och om något av följande gäller dig. Tala om för läkaren om någon av följande situationer gäller dig:

- du kan inte gå under en längre tid på grund av en större operation, skada eller sjukdom (se även avsnitt 3, Om du måste opereras)
- du är kraftigt överviktig (BMI >30 kg/m²)
- du har problem med blodkoagulationen som kräver långtidsbehandling med ett läkemedel som förhindrar blodproppar
- om någon av dina nära släktingar någonsin haft en blodpropp i benet, lungorna eller något annat organ
- du har systemisk lupus erythematosus (SLE)
- du har cancer.

Läs om tecken på en blodpropp i avsnittet "Sluta använda [fantasinamn]" och sök läkare omedelbart".

Jämförelse

Bland kvinnor i 50-årsåldern som inte använder hormonbehandling skulle i genomsnitt 4–7 av 1 000 förväntas få en blodpropp i en ven under en 5-årsperiod.

Hos 1 000 kvinnor i 50-årsåldern som får hormonbehandling med östrogen-gestagen under 5 år, kommer det att inträffa 9–12 fall (dvs. 5 extra fall).

Hos 1 000 kvinnor i 50-årsåldern vars livmoder opererats bort och som har fått hormonbehandling med enbart östrogen under 5 år, kommer det att inträffa 5–8 fall (dvs. 1 extra fall).

Hjärtsjukdom (hjärtinfarkt)

Det finns inget som visar att hormonbehandling förhindrar en hjärtinfarkt.

Kvinnor över 60 år som får hormonbehandling med östrogen-gestagen har en något högre sannolikhet för hjärtsjukdom än kvinnor som inte får hormonbehandling.

Det finns ingen ökad risk för hjärtsjukdom hos kvinnor vars livmoder opererats bort och som använder enbart östrogen.

Stroke

Risken att få stroke är omkring 1,5 gånger högre hos kvinnor som använder hormonbehandling än hos icke-användare. Antalet extra fall av stroke till följd av hormonbehandling ökar med åldern.

Jämförelse

Bland kvinnor i 50-årsåldern som inte använder hormonbehandling skulle i genomsnitt 8 av 1 000 förväntas få en stroke under en 5-årsperiod. Bland kvinnor i 50-årsåldern som använder

hormonbehandling kommer det att finnas 11 fall bland 1 000 användare under en 5-årsperiod (dvs. 3 extra fall).

Övriga tillstånd

Hormonbehandling förhindrar inte att minnet försämras. Det finns vissa belegg för en högre risk för försämrat minne hos kvinnor som börjar med hormonbehandling efter 65 års ålder. Rådfråga din läkare.

Lokala biverkningar

Applikatorn som förs in i slidan kan orsaka en mindre, lokal skada.

Barn och ungdomar

[Fantasinamn] ska inte användas till barn och ungdomar.

○ **Andra läkemedel och [fantasinamn]**

Eventuella interaktioner mellan [fantasinamn] och andra läkemedel har inte undersökts.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta/använda andra läkemedel, inklusive receptfria läkemedel, växtbaserade läkemedel och andra naturläkemedel.

Vissa läkemedel kan påverka effekten av [fantasinamn]. Det kan leda till oregelbundna blödningar. Detta gäller följande läkemedel:

- Läkemedel mot epilepsi (t.ex. barbiturater, fenytoin och karbamazepin).
- Läkemedel mot tuberkulos (t.ex. rifampicin och rifabutin).
- Läkemedel för behandling av hiv-infektion (t.ex. nevirapin, efavirenz, nelfinavir och ritonavir).
- Växtbaserade läkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*).

Laboratorietester

Om du måste lämna blodprov ska du tala om för laboratoriepersonalen att du tar [fantasinamn] eftersom detta läkemedel kan påverka resultatet av vissa laboratorietester.

○ **Graviditet och amning**

[Fantasinamn] är endast avsett för kvinnor efter klimakteriet. Om du blir gravid ska du sluta använda [fantasinamn] och kontakta din läkare. [Fantasinamn] ska inte användas under amning.

○ **Körförmåga och användning av maskiner**

Ingen känd påverkan.

[Fantasinamn] innehåller bensylalkohol och cetylstearylalkohol.

[För Montavit-produkter ska följande mening i stället användas]

[Fantasinamn] innehåller bensylalkohol, cetylalkohol och propylenglykol.

Detta läkemedel innehåller [mängd i mg] mg bensylalkohol per applicerad dos. Bensylalkohol kan orsaka en lätt lokal irritation.

Cetylsterarylalkohol kan orsaka lokal hudirritation (t.ex. kontaktdermatit).

[För Montavit-produkter ska följande mening läggas till]

Detta läkemedel innehåller [mängd i mg] mg propylenglykol per applicerad dos. Propylenglykol i detta läkemedel kan ha samma effekter som att dricka alkohol och ökar sannolikheten för biverkningar. Propylenglykol kan orsaka hudirritation.

- **Avsnitt 3: Hur du använder [fantasinamn]**

[Nedanstående text ska ersätta den befintliga texten i detta avsnitt]

Använd alltid [fantasinamn] exakt enligt beskrivning i denna bipacksedel. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Läkaren kommer att försöka ordinera lägsta möjliga dos under så kort tid som möjligt för att behandla dina symtom. Tala med läkaren om du tycker att dosen är för stark eller inte stark nog.

- Du kan börja använda [fantasinamn] vilken dag som helst som passar dig.
- [Fantasinamn] är en kräm som ska användas i slidan.
- [Fantasinamn] ska appliceras i slidan med en applikator.
- Applikatorn ska rengöras med varmt vatten efter varje användning.
- Om applikatorn är skadad ska du inte använda den utan informera tillverkaren.
- Använd inte [fantasinamn] omedelbart före samlag eller som glidmedel, detta för att förhindra eventuella biverkningar hos din partner.
- Var särskilt försiktig om du använder [fantasinamn] tillsammans med latexprodukter (t.ex. kondom eller pessar), eftersom det innehåller hjälpämnen (andra innehållsämnen, särskilt stearater) som kan försämra egenskaperna hos dessa produkter och därmed göra dem mindre tillförlitliga.
- Om du har mycket ömtålig hud i vagina bör du vara extra försiktig när du för in applikatorn.

Hur mycket du ska använda

- Första behandlingsveckan:

Applicera innehållet i en fylld applikator (= 2 gram kräm) före sänggåendet varannan dag (två dagar mellan varje dos).

- Andra till fjärde behandlingsveckan:

Applicera innehållet i en fylld applikator (= 2 gram kräm) före sänggåendet två gånger i veckan (3 till 4 dagar mellan varje dos).

Använd inte [fantasinamn] i mer än 4 veckor. Använd inte eventuella rester av krämen när behandlingsperioden är slut.

[I detta avsnitt beskrivs hur applikatorn med kräm används. Denna del av avsnitt 3 har inte ändrats under detta förfarande]

[...]

[Följande text ska läggas till efter avsnittet "Rengör applikatorn efter användningen"]

Hur länge ska du fortsätta med [fantasinamn]?

[Fantasinamn] ska inte användas i mer än 4 veckor.

Det är okänt om längre tids behandling eller upprepade behandlingsskurer kan orsaka förtjockning av livmoderslemhinnan (endometriehyperplasi) eller livmodercancer (endometriecancer). Av detta skäl rekommenderas inte behandling i mer än 4 veckor. Om symtom på vaginal torrhet/irritation kvarstår efter 4 veckor ska alternativa behandlingar övervägas. Tala med din läkare om detta.

Om du får blödningar eller stänklödningar, eller om blödningarna fortsätter när du har slutat använda [fantasinamn], ska du boka tid hos läkaren. Det kan vara tecken på att din livmoderslemhinna har blivit tjockare.

- **Om du har använt för stor mängd av [fantasinamn]**

Om du använder för mycket [fantasinamn] vid ett tillfälle kan du få biverkningar, t.ex. bli illamående. Tala med läkare eller apotekspersonal.

- **Om du har glömt att använda [fantasinamn]**

Använd inte dubbel dos [fantasinamn] för att kompensera för en glömd dos. Fortsätt bara med behandlingen som vanligt.

- **Om du slutar använda [fantasinamn]**

Läkaren kommer att förklara vad som händer om du slutar ta läkemedlet, och när det är bäst att göra det. Läkaren kommer också att diskutera andra behandlingsmöjligheter med dig.

- **Om du måste opereras**

Om du ska opereras måste du tala om för kirurgen att du tar [fantasinamn]. Det kan bli nödvändigt att sluta använda [fantasinamn] (se avsnitt 2, Blodproppar i en ven).

- **Avsnitt 4: Eventuella biverkningar**

[Nedanstående text ska ersätta den befintliga texten i detta avsnitt]

Följande sjukdomar rapporteras oftare hos kvinnor som använder hormonbehandling än hos icke-användare:

- Bröstcancer.
- Onormal tillväxt av eller cancer i livmoderslemhinnan (endometriehyperplasi eller endometriecancer).
- Äggstockscancer.
- Blodproppar i venerna i benen eller lungorna (venös tromboembolism).
- Hjärt-kärlsjukdom.
- Stroke.
- Sannolikt försämrat minne om hormonbehandling inleds efter 65 års ålder.

Mer information om dessa biverkningar finns i avsnitt 2.

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Följande kategorier används för att dela in biverkningarna efter frekvens:

Mycket vanliga:	mer än 1 av 10 behandlade patienter
Vanliga:	1 till 10 behandlade patienter av 100
Mindre vanliga:	1 till 10 behandlade patienter av 1 000
Sällsynta:	1 till 10 behandlade patienter av 10 000
Mycket sällsynta:	färre än 1 av 10 000 behandlade patienter
Ingen känd frekvens:	kan inte beräknas från tillgängliga data.

Mindre vanliga: tillfällig lokal irritation (t.ex. klåda, sveda) och lättare flytning kan förekomma.

Mycket sällsynta: allergiska reaktioner.

[Följande mening ska ändras]

Följande biverkningar har rapporterats för andra hormonbehandlingar:

- Sjukdom i gallblåsan.
- Olika hudsjukdomar:
- Missfärgning av huden, särskilt i ansiktet eller på halsen i form av "graviditetsfläckar" (kloasma).
- Ömmande röda knutor i huden (erythema nodosum).
- Hudutslag med måltavleliknande rodnader eller sår (erythema multiforme).

Vanliga

Depression, håravfall, ledvärk, kramper i benen, onormal blödning från livmodern, ömmande bröst, känsliga bröst, förstorade bröst, sekret från bröstvårtan, viktökning eller viktninskning, ökad mängd blodfetter (triglycerider).

Mindre vanliga

Vaginit, inklusive svampinfektion i underlivet, förändrad sexlust, humörförändringar, yrsel, huvudvärk, migrän, oro, intolerans mot kontaktlinser, blodproppar i en ven (trombos), illamående, uppsvälldhet, magsmärter, ökad behåring, klåda, hudutslag, ödem.

Om du får biverkningar, tala med <läkare> <eller> <,> <apotekspersonal> <eller sjuksköterska>. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V*. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedlets säkerhet.

[*For the printed material, please refer to the guidance of the annotated QRD template.]

Om några av biverkningarna blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.