

Dodatak III

**Izmjene odgovarajućih dijelova Sažetka opisa svojstava lijeka i Upute
o lijeku**

Napomena:

Promjene u odgovarajućim dijelovima Sažetka opisa svojstava lijeka i Upute o lijeku ishod su postupka arbitraže.

Informacije o lijeku mogu naknadno ažurirati nadležna tijela države članice u dogovoru s referentnom državom članicom, prema potrebi, te u skladu s postupcima zadanim u poglavlju 4. Naslova III. Direktive 2001/83/EZ.

Dio A. - lijekovi koji sadrže 0,01 % m / m estradiola za topikalnu uporabu (prema Prilogu I.)

[Postojeće informacije o lijeku bit će izmijenjene (umetanje, zamjena ili brisanje teksta prema potrebi) kako bi se uskladile s dogovorenim tekstom kako je navedeno u nastavku]

I. Sažetak opisa svojstava lijeka

Dio 4.1 - Terapijske indikacije

[Tekst navoda indikacija potrebno je izbrisati, a tekst u nastavku umetnuti na njegovo mjesto]

Liječenje vaginalne atrofije zbog nedostatka estrogena u žena u postmenopauzi.

Dio 4.2 Doziranje i način primjene

[Tekst u nastavku potrebno je umetnuti zamjenom postojećeg teksta ovog dijela]

Za početak i nastavak liječenja simptoma postmenopauze potrebno je koristiti najnižu djelotvornu dozu za najkraće trajanje (vidjeti također Dio 4.4).

Put primjene: krema za vaginalnu uporabu

[zaštićeni naziv] se mora primijeniti aplikatorom.

Jedna doza napunjenog aplikatora (= 2 g kreme) umeće se prije odlaska u krevet. U prvom tjednu liječenja [zaštićeni naziv] mora se primjenjivati svaki drugi dan, tj. u 48-satnim intervalima i dva puta tjedno nakon toga (doza održavanja). Aplikator se mora oprati toplom vodom nakon svake primjene.

Liječenje može započeti na bilo koji prikladan dan.

Maksimalno trajanje liječenja je 4 tjedna.

Nije poznata sigurnost endometrija tijekom produljenog liječenja i tijekom ponovljenih ciklusa liječenja. S obzirom na to da se sistemska izloženost događa tijekom liječenja s [zaštićeni naziv], ne preporučuje se produljeno liječenje dulje od 4 tjedna. Ako simptomi ustraju dulje od 4 tjedna, moraju se uzeti u obzir alternativne terapije.

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

Ako bolesnik zaboravi dozu, mora je uzeti čim se sjeti. Potrebno je izbjegavati uzimanje dvostruke doze.

Iskustvo u liječenju žena starijih od 65 godina je ograničeno.

Dio 4.3 Kontraindikacije

[Tekst u nastavku potrebno je umetnuti zamjenom postojećeg teksta ovog dijela]

[zaštićeni naziv] ne smije se koristiti u sljedećim slučajevima:

- poznati, prijašnji ili suspekti rak dojke
- poznati ili suspekti maligni tumori ovisni o estrogenu (npr. rakom endometrija)
- nedijagnosticirano genitalno krvarenje
- neliječena hiperplazija endometrija
- prethodna ili sadašnja venska tromboembolija (duboka venska tromboza, plućna embolija)
- poznati trombofilijski poremećaji (npr. nedostatak proteina C, proteina S ili antitrombina, vidjeti dio 4.4)
- aktivna ili nedavna arterijska tromboembolijska bolest (npr. angina, infarkt miokarda)
- akutna bolest jetre ili anamneza bolesti jetre sve dok se testovi funkcije jetre ne vrate u normalu
- poznata preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari
- porfirija.

Dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

[Sav trenutni tekst u ovom dijelu potrebno je izbrisati i zamijeniti tekстом u nastavku]

Za liječenje simptoma postmenopauze, HNT je potrebno započeti samo za simptome koji negativno utječu na kvalitetu života. U svim je slučajevima potrebno provesti pažljivu procjenu rizika i koristi barem na godišnjoj bazi, a HNT je potrebno nastaviti sve dok korist nadmašuje rizik.

[Zaštićeni naziv] ne smije se koristiti u bolesnika koji se liječe sistemskom hormonskom nadomjesnom terapijom (HNT).

Tijekom liječenja s [zaštićeni naziv], nakon svake primjene postoji prolazni porast u plazmatskim razinama estradiola iznad fiziološkog raspona u žena u postmenopauzi. Stoga

je, iz sigurnosnih razloga, maksimalno trajanje liječenja ograničeno na 4 tjedna. Potreban je nadzor radi pojave mogućih sistemskih učinaka.

Liječnički pregled/praćenje

Prije početka ili ponovne uspostave hormonske terapije, potrebno je uzeti potpunu osobnu i obiteljsku anamnezu. Fizikalni pregled (uključujući pregled zdjelice i dojki) mora se voditi u skladu s ovime te u skladu s kontraindikacijama i upozorenjima za uporabu. Tijekom liječenja preporučuju se periodički pregledi čija je učestalost i priroda prilagođena svakoj ženi. Žene je potrebno savjetovati koje promjene na dojkama moraju prijaviti liječniku ili medicinskoj sestri. Pretrage koje uključuju odgovarajuće alate za snimanje, npr. mamografija, potrebno je provesti u skladu s trenutno prihvaćenim praksama probira, izmijenjenim u skladu s kliničkim potrebama pojedinca.

Farmakokinetički profil [zaštićeni naziv] pokazuje da postoji sistemska apsorpcija estradiola tijekom liječenja u koncentracijama koje su privremeno više od razina u postmenopauzi (vidjeti Dio 5.2.). Međutim, s obzirom na to da se radi o HNT lijeku, potrebno je razmotriti sljedeće:

Stanja koja zahtijevaju nadzor

Ako je prisutno bilo koje od sljedećih stanja ili ako su se ona dogodila već prije i/ili su se pogoršala tijekom trudnoće ili prethodnog hormonskog liječenja, bolesnika je potrebno pomno nadzirati. Potrebno je uzeti u obzir da se ova stanja mogu povratiti ili pogoršati tijekom liječenja estrogenom, a posebice:

- lejomiom (fibroid maternice) ili endometrioza
- čimbenici rizika za tromboembolijske poremećaje (vidjeti u nastavku)
- čimbenici rizika za tumore ovisne o estrogenu, npr. 1. stupanj nasljeđivanja za rakom dojke
- hipertenzija
- poremećaji jetre (npr. adenom jetre)
- dijabetes mellitus uz ili bez zahvaćenosti krvnih žila
- kolelitijaza
- migrena ili (teška) glavobolja
- sistemski lupus eritematosus
- anamneza hiperplazije endometrija (vidjeti u nastavku)
- epilepsija
- astma
- otoskleroza

Tijekom liječenja s [zaštićeni naziv], nakon svake primjene postoji porast u plazmatskim razinama estradiola iznad fiziološkog raspona u žena u postmenopauzi. Stoga je zbog sigurnosnih razloga maksimalno trajanje liječenja ograničeno na 4 tjedna. Potreban je nadzor zbog moguće pojave sistemskih učinaka.

[Zaštićeni naziv] ne smije se koristiti u bolesnika koji se liječe sistemskom hormonskom nadomjesnom terapijom (HNT).

Razlozi za trenutnu obustavu terapije

Terapiju je potrebno prekinuti u slučaju otkrivanja kontraindikacije te u sljedećim situacijama:

- žutica ili pogoršavanje funkcije jetre
- znatan porast krvnog tlaka
- novi napadaj migrenske glavobolje
- trudnoća

Hiperplazija endometrija i rak

Žene s intaktnom maternicom s abnormalnim krvarenjem nepoznate etiologije ili žene s intaktnom maternicom koje su prethodno liječene neoponiranim estrogenom potrebno je posebno pažljivo pregledati kako bi se isključila hiperstimulacija/malignitet endometrija prije početka liječenja s [zaštićeni naziv]

U žena s intaktnom maternicom, rizik od hiperplazije endometrija i raka povećan je kad se estrogeni primjenjuju samostalno tijekom produljenih razdoblja. Prijavljeni porast rizika od raka endometrija kod osoba koje uzimaju samo sistemski estrogen obično varira od 2 do 12 puta u usporedbi s onima koje ga ne koriste, ovisno o trajanju liječenja i o dozi estrogena. Nakon prekida liječenja rizik ostaje povišen tijekom najmanje 10 godina.

Sigurnost endometrija kod dugotrajne (više od godine dana) ili ponovljene uporabe lokalnog vaginalno primijenjenog estrogena nije jasno utvrđena. Stoga je prije ponavljanja 4-tjednog ciklusa liječenja s [zaštićeni naziv] potrebno razmotriti liječenje, s posebnim osvrtom na simptome hiperplazije endometrija ili raka.

Ako se u bilo kojem trenutku tijekom terapije pojavi krvarenje ili točkasto krvarenje, potrebno je ispitati razlog, što može uključivati biopsiju endometrija kako bi se isključio malignitet endometrija.

Žene je potrebno savjetovati da se u slučaju krvarenja ili točkastog krvarenja tijekom liječenja s [zaštićeni naziv] obrate svom liječniku.

Stimulacija neoponiranim estrogenom može uzrokovati premaligne ili maligne transformacije u rezidualnim žarištima endometrioze. Stoga se preporučuje oprez ako se ovaj lijek koristi u žena koje su podvrgnute histerektomiji zbog endometrioze, posebice ako je poznato da imaju rezidualnu endometriozu.

Procjene rizika temelje se na sistemskoj izloženosti (HNT) te nije poznato na koji način se odnose na lokalno liječenje.

Rak dojke

Ukupni dokazi ukazuju na povećani rizik od raka dojke u žena koje uzimaju kombinaciju estrogea i progestagena, a možda i HNT koji se sastoji samo od estrogena, što ovisi o trajanju uzimanja HNT-a.

WHI ispitivanje nije otkrilo povećani rizik od raka dojke u žena s histerektomijom koje koriste HNT koji se sastoji samo od estrogena. Opservacijska ispitivanja uglavnom su ukazala na mali porast rizika od dijagnosticiranog raka dojke koji je znatno niži od rizika u korisnika kombinacija estrogena i progestagena.

Preveliki rizik postaje očit u roku od nekoliko godina primjene ali se vraća na početnu vrijednost u roku od nekoliko (najviše pet) godina nakon prekida liječenja.

Povezanost između rizika od razvoja raka dojke i lokalne vaginalne estrogenske terapije nije jasno utvrđena.

HNT, posebice kombinirana terapija estrogena i progestagena, povećava gustoću mamografskih slika što može negativno utjecati na radiološko otkrivanje raka dojke.

Procjene rizika temelje se na sistemskoj izloženosti (HNT) te nije poznato u kojoj mjeri se odnose na lokalno liječenje.

Rak jajnika

Rak jajnika mnogo je rjeđi od raka dojke. Dugotrajna (najmanje 5 do 10 godina) uporaba HNT lijekova samo na bazi estrogena povezana je s blagim porastom rizika od raka jajnika. Neka ispitivanja uključujući WHI ispitivanje ukazuju na to da dugotrajna uporaba kombiniranog HNT-a može donijeti sličan ili nešto manji rizik (vidjeti dio 4.8).

Odnos između rizika od razvoja raka jajnika i lokalne vaginalne estrogenske terapije nije jasno utvrđena.

Procjene rizika temelje se na sistemskoj izloženosti (HNT) te nije poznato u kojoj mjeri se odnose na lokalno liječenje.

Venska tromboembolija

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

Bolesnici s poznatim trombofilijским stanjima pod povećanim su rizikom od VTE-a, a HNT može pridonijeti tom riziku. HNT je stoga kontraindiciran u ovih bolesnika (vidjeti dio 4.3).

Opće prepoznati čimbenici rizika za VTE uključuju uporabu estrogena, stariju dob, veći kirurški zahvat, produljenu imobilizaciju, pretilost ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), trudnoću/postpartalno razdoblje, sistemski lupus eritematosus (SLE) i rak. Nema dogovora oko moguće uloge varikoznih vena u VTE-u.

Odnos između venske tromboembolije i lokalne vaginalne estrogenske terapije nije jasno utvrđen.

Kao kod svih postoperativnih bolesnika, potrebno je uzeti u obzir profilaktičke mjere za sprječavanje VTE-a nakon kirurškog zahvata. Ako se nakon elektivnog kirurškog zahvata

provodi produljena imobilizacija, preporučuje se privremeno zaustavljanje HNT-a 4 do 6 tjedana ranije. Liječenje ne smije ponovno započeti sve dok žena ne postane potpuno pokretna.

U žena koje nemaju osobnu anamnezu VTE-a ali imaju rođake u prvom koljenu s anamnezom tromboze u mladoj dobi, može se ponuditi probir nakon pažljivog savjetovanja u vezi s njegovim ograničenjima (probirom je identificiran samo dio trombofilijских nedostataka).

Ako je otkriven trombofilijски nedostatak koji se kod članova obitelji segregira s trombozom ili ako je nedostatak „težak” (npr. nedostaci antitrombina, proteina S ili proteina C ili kombinacija nedostataka), HNT je kontraindiciran.

Žene koje se već liječe kroničnom terapijom antikoagulansima zahtijevaju pozorno razmatranje omjera koristi i rizika kod uporabe HNT-a.

Ako se VTE razvije nakon početka terapije, potrebno je prekinuti uporabu lijeka. Bolesnicima je potrebno reći da se moraju odmah obratiti svojim liječnicima ako postanu svjesni potencijalnih tromboembolijskih simptoma (npr. bolno oticanje nogu, iznenadna bol u prsištu, dispneja).

Procjene rizika temelje se na sistemskoj izloženosti (HNT) te nije poznato u kojoj mjeri se odnose na lokalno liječenje.

Bolest koronarnih arterija (BKA)

Na temelju randomiziranih kontroliranih ispitivanja ne postoji dokaz o zaštiti od infarkta miokarda u žena s postojećom BKA ili bez nje koje su primile kombinaciju estrogena i progesterona ili samo estrogen.

Randomizirani kontrolirani podaci ne ukazuju na povećani rizik od BKA kod žena koje su podvrgnute histerektomiji uporabom samostalne estrogenske terapije.

Procjene rizika temelje se na sistemskoj izloženosti (HNT) te nije poznato u kojoj mjeri se odnose na lokalno liječenje.

Ishemijski moždani udar

Kombinirana terapija estrogenom i progestagenom i terapija čistim estrogenom povezane su s povećanjem rizika od ishemijskog moždanog udara do 1,5 puta. Relativni rizik se ne mijenja s dobi ili vremenom proteklom od menopauze. Međutim, početni rizik od moždanog udara uvelike ovisi o dobi, a ukupni se rizik od moždanog udara u žena koje koriste HNT povećava s dobi.

Odnos između ishemijskog moždanog udara i niske doze lokalne vaginalne estrogenske terapije nije jasno utvrđen.

Procjene rizika temelje se na sistemskoj izloženosti (HNT) te nije poznato u kojoj mjeri se odnose na lokalno liječenje.

Druga stanja

Estrogeni mogu uzrokovati retenciju tekućine i stoga je potrebno pomno nadzirati bolesnike s disfunkcijom srca ili bubrega.

Žene s postojećom hipertrigliceridemijom potrebno je pomno nadzirati tijekom estrogenske zamjenske ili hormonske zamjenske terapije s obzirom na rijetke slučajeve velikog povećanja plazmatskih razina triglicerida koji uzrokuju pankreatitis prijavljene u ovom stanju kod terapije estrogenom.

Odnos između postojeće hipertrigliceridemije i niske doze lokalne vaginalne estrogenske terapije nije poznat.

Estrogeni povisuju razine globulina koji vežu hormone štitnjače (engl. *thyroid binding globulin*, TBG), što uzrokuje povećanje razine ukupnog cirkulirajućeg hormona štitnjače (mjereno jodom vezanim na proteine (engl. *protein-bound iodine*, PBI)), razine T4 (putem kolone ili radioimunotesta) ili razine T3 (putem radioimunotesta). Smanjuje se vezanje T3 na smolu, što odražava povišeni TBG. Koncentracije slobodnog T4 i T3 su nepromijenjene. Drugi vezujući proteini mogu biti povišeni u serumu, tj. globulin koji veže kortikoidne (engl. *corticoid binding globulin*, CBG), globulin koji veže spolne hormone (engl. *sex-hormone binding protein*, SHBG), što uzrokuje povećanu razinu kortikosteroida odnosno spolnih steroida u cirkulaciji. Koncentracije slobodnih ili biološki aktivnih hormona su nepromijenjene. Moguć je i porast razina drugih proteina u plazmi (angiotenzinogen/supstrat renina, alfa-1-antitripsin, ceruloplazmin).

HNT ne poboljšava kognitivnu funkciju. Iz WHI ispitivanja proizlaze određeni dokazi o povećanom riziku vjerojatne demencije u žena koje počinju koristiti kontinuiranu kombinirani ili čisti estrogenski HNT u dobi iznad 65 godina.

U rijetkim slučajevima benigni te u još rjeđim slučajevima maligni tumori jetre koji uzrokuju izolirane slučajeve po život opasnog intraabdominalnog krvarenja uočeni su nakon uporabe hormonskih tvari poput onih koje se nalaze u [zaštićeni naziv]. Ako se pojave jaki bolovi u gornjem dijelu abdomena, povećana jetra te intraabdominalno krvarenje, potrebno je diferencijalnom dijagnozom razmotriti tumor jetre.

Napomena:

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

[Zaštićeni naziv] ne smije se koristiti neposredno prije spolnog odnosa ili kao lubrikant kako bi se izbjegle moguće nuspojave kod partnera.

Uporaba [zaštićeni naziv] s proizvodima od lateksa (npr. kondomi, dijafragme) može smanjiti funkcionalnost takvih proizvoda i tako ih načiniti manje pouzdanim jer [zaštićeni naziv] sadrži pomoćne tvari (ostale sastojke, posebice stearate).

Cetilni stearilni alkohol može uzrokovati lokalnu iritaciju kože (npr. kontaktni dermatitis).

Dio 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

[Sav trenutačni tekst u ovom dijelu potrebno je izbrisati i zamijeniti tekstom u nastavku]

Interakcije [zaštićeni naziv] s drugim lijekovima nisu ispitivane.

Međutim, metabolizam estrogena može biti povećan istodobnom uporabom tvari za koje se zna da induciraju enzime koji metaboliziraju lijek, posebice citokrom P450 enzime, kao što

su antikonvulzivi (npr. fenobarbital, fenitoin, karbamazepin) i antiinfektive (npr. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

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

Klinički, povećani metabolizam estrogena može uzrokovati smanjeni učinak i promjene u profilu krvarenja maternice.

Dio 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

[Tekst u nastavku potrebno je umetnuti u ovaj dio, a postojeći tekst potrebno je izbrisati]

Trudnoća

[zaštićeni naziv] nije indiciran tijekom trudnoće. Ako se tijekom liječenja s [zaštićeni naziv] dogodi trudnoća, liječenje se mora odmah prekinuti. Rezultati većine dosadašnjih epidemioloških ispitivanja povezanih s nenamjernim izlaganjem fetusa estrogenima ne ukazuju na teratogeni ili fetotoksični učinak.

Dojenje

[zaštićeni naziv] ne smije se koristiti tijekom dojenja.

Dio 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

[Tekst u nastavku potrebno je umetnuti u ovaj dio, a postojeći tekst je potrebno izbrisati]

Nije vjerojatno da će [zaštićeni naziv] imati učinak na budnost ili koordinaciju.

Dio 4.8 Nuspojave

[Tekst u nastavku potrebno je umetnuti u ovaj dio, a postojeći tekst je potrebno izbrisati]

Postmarketinško iskustvo

Prijavljene su sljedeće nuspojave povezane s [zaštićeni naziv]:

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA)	Manje često ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$),
--	--	---------------------------------

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Prolazna, blaga lokalna iritacija (npr. pruritus, žarenje). Blagi iscjedak	Kožna reakcija preosjetljivosti (alergijski kontaktni ekcem)
---	--	--

Sljedeće nuspojave povezane su s peroralnom i/ili transdermalnom terapijom estrogenima (učinak razreda):

Klasifikacija organskih sustava	Često $\geq 1/100$ do $< 1/10$ ($\geq 1\%$ i $< 10\%$)	Manje često $> 1/1\ 000$ do $< 1/100$ ($> 0,1\%$ i $< 1\%$)
Infekcije i infestacije		Vaginitis, uključujući i vaginalnu kandidijazu
Poremećaji imunološkog sustava		Preosjetljivost
Psihijatrijski poremećaji	Depresija	Promjene u libidu, poremećaji raspoloženja
Poremećaji živčanog sustava		Omaglica, glavobolja, migrena, anksioznost
Poremećaji oka		Nepodnošenje kontaktnih leća
Krvožilni poremećaji		Venska tromboza, plućna embolija
Poremećaji probavnog sustava		Mučnina, nadutost, bol u abdomenu
Poremećaji jetre i žuči		Bolest žučnog mjehura

Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Alopecija	Kloazma/melazma, hirsutizam, pruritus, osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Artralgije, grčevi u nogama	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Abnormalno krvarenje iz maternice (probojno krvarenje/točkasto krvarenje), bol u dojkama, osjetljivost dojki, uvećane dojke, iscjedak iz dojki, leukoreja	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Edem
Pretrage	Promjene u tjelesnoj težini (porast ili pad), povišeni trigliceridi	

Rizik od raka dojke

Procjene rizika temelje se na sistemske izloženosti te nije poznato u kojoj mjeri se odnose na lokalna liječenja.

- Do 2 puta veći rizik od dijagnoze raka dojke zabilježen je u žena koje uzimaju kombiniranu terapiju estrogenom i progestagenom duže od 5 godina.
- Bilo koji povećani rizik u korisnika samostalne terapije estrogenom znatno je niži nego onaj uočeni u korisnika koji uzimaju kombinaciju estrogena i progestagena.
- Razina rizika ovisi o trajanju uporabe (vidjeti dio 4.4).
- Prikazani su rezultati najvećeg randomiziranog placebom kontroliranog ispitivanja (WHI ispitivanje) i najvećeg epidemiološkog ispitivanja (MWS).

Ispitivanje na milijun žena - procijenjeni dodatni rizik od raka dojke nakon petogodišnje uporabe

Dobni raspon (godine)	Dodatni slučajevi na 1 000 korisnika HNT-a tijekom 5 godina*	Omjer rizika	Dodatni slučajevi na 1 000 korisnika HNT-a tijekom 5 godina (95% CI)
		Samo estrogenski HNT	
50 – 65	9 – 12	1,2	1 – 2 (0 – 3)
		Kombinacija estrogena i progestagena	
50 – 65	9 – 12	1,7	6 (5 – 7)
* Preuzeto iz početnih stopa incidencije u razvijenim zemljama. # Ukupni omjer rizika. Omjer rizika nije stalan, nego će se povećati s produljenjem trajanja uporabe Napomena: s obzirom na to da se osnovna incidencija raka dojke razlikuje u državama EU-a, broj dodatnih slučajeva raka dojke također će se mijenjati razmjerno tome.			

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

Dobni raspon (godine)	Incidencija na 1 000 žena; skupina koja prima placebo duže od 5 godina	Omjer rizika i 95% CI	Dodatni slučajevi na 1 000 korisnika HNT-a tijekom 5 godina (95% CI)
		Samo konjugirani konjski (CEE) estrogen	
50 – 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
		CEE+MPA estrogen i progestagen ^{\$}	
50 – 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

* WHI ispitivanje u žena koje nemaju maternicu, a koje nije pokazalo porast rizika od raka dojke.

\$ Kad je analiza bila ograničena na žene koje nisu koristile HNT prije ispitivanja, povišeni rizik nije uočen tijekom prvih 5 godina liječenja: nakon 5 godina rizik je bio viši nego kod onih koji nisu koristili HNT

Hiperplazija endometrija i rak

U žena s intaktnom maternicom, rizik od hiperplazije endometrija i raka povećan je kad se estrogeni primjenjuju samostalno tijekom produljenih razdoblja. Vidjeti dijelove 4.2 i 4.4.

Rak jajnika

Procjene rizika temelje se na sistemske izloženosti te nije poznato u kojoj mjeri se odnose na lokalna liječenja.

Dugotrajna uporaba samog estrogena i kombiniranog HNT-a na bazi estrogena i progestagena povezana je s blago povišenim rizikom od raka jajnika. U ispitivanju na milijun žena, 5 godina primjene HNT-a rezultirao je jednim dodatnim slučajem na 2 500 korisnika.

Rizik od venske tromboembolije

Procjene rizika temelje se na sistemske izloženosti te nije poznato u kojoj mjeri se odnose na lokalna liječenja.

HNT je povezan s 1,3 do 3 puta povećanim relativnim rizikom od razvoja venske tromboembolije (VTE), tj. duboke venske tromboze ili plućne embolije. Pojava takvog događaja vjerojatnija je u prvoj godini uporabe HT-a (vidjeti dio 4.4). Prikazani su rezultati WHI ispitivanja:

WHI ispitivanja – dodatni rizik od VTE-a tijekom petogodišnje uporabe

Dobni raspon (godine)	Incidencija na 1 000 žena skupina koja prima placebo tijekom 5 godina	Omjer rizika i 95% CI	Dodatni slučajevi na 1 000 korisnika
Samo oralni estrogen*			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Kombinacija oralnog estrogena i progestagena			
50 – 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

*Ispitivanja u žena bez maternice

Rizik od bolesti koronarnih arterija

Procjene rizika temelje se na sistemskoj izloženosti te nije poznato u kojoj mjeri se odnose na lokalna liječenja.

Rizik od bolesti koronarnih arterija blago je povećan u korisnicima kombiniranog HNT-a na bazi estrogena i progestagena starijih od 60 godina (vidjeti dio 4.4).

Rizik od ishemijskog moždanog udara

Procjene rizika temelje se na sistemskoj izloženosti te nije poznato u kojoj mjeri se odnose na lokalna liječenja.

Uporaba terapije samim estrogenom i terapije estrogenom i progestagenom povezana je s povećanjem relativnog rizika od ishemijskog moždanog udara do 1,5 puta. Rizik od hemoragijskog moždanog udara nije povećan tijekom uporabe HNT-a.

Ovaj relativni rizik ne ovisi o dobi ili trajanju uporabe, ali budući da početni rizik uvelike ovisi o dobi, ukupni se rizik od moždanog udara kod žena koje koriste HNT povećava s dobi, vidjeti dio 4.4.

Kombinirana WHI ispitivanja - dodatni rizik od ishemijskog moždanog udara* tijekom uporabe u trajanju od 5 godina

Dobni raspon (godine)	Incidencija na 1 000 žena skupina koja prima placebo tijekom 5 godina	Omjer rizika i 95% CI	Dodatni slučajevi na 1 000 korisnika tijekom 5 godina
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

* Nema razlike između ishemijskog i hemoragijskog moždanog udara

Prijavljene su i druge nuspojave u vezi s liječenjem estrogenom/progestagenom. Procjene rizika temelje se na sistemske izloženosti te nije poznato u kojoj mjeri se odnose na lokalna liječenja:

- kožni i potkožni poremećaji: multiformni eritem, nodozni eritem, vaskularna purpura
- vjerojatna demencija nakon dobi od 65 godina (vidjeti dio 4.4)
- bolest žučnog mjehura

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava** navedenih u [Dodatku V*](#).

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

Dio 4.9 Predoziranje

[Tekst u nastavku potrebno je umetnuti u ovaj dio. Bilo koji postojeći tekst potrebno je izbrisati.]

Nuspojave - poput gastrointestinalnih smetnji, mučnine, itd.. - mogu se javiti nakon slučajne ili namjerne primjene velikih količina [zaštićeni naziv]. Liječenje je simptomatsko.

Dio 5.1 Farmakodinamička svojstva

[...]

[Tekst u nastavku potrebno je izbrisati iz ovog dijela]

Kao djelatnu tvar, [zaštićeni naziv] sadrži 17 β -estradiol, prirodni spolni hormon, u koncentraciji od 0,01%. Estradiol je najsnažniji prirodni estrogen koji djeluje unutar stanica. Kao i njegovi tipični hormonski učinci tijekom reproduktivnog razdoblja, estradiol također iskazuje karakteristične učinke na kožu. Pri koncentraciji od približno $\geq 0,01\%$ topikalno ili sistemski primijenjen estradiol širi kapilare i potiče opću prokrvljenost. Estrogen stimulira proliferaciju stanica epitela u području genitalija i urinarnog trakta te povećava sintezu kolagena u koži.

Slično kao i ostali steroidni hormoni, estradiol djeluje izravno na genetičke informacije (DNK) putem specifičnih receptora. Stoga, estradiol utječe na transkripciju (sintezu RNK) i tako stimulira sintezu specifičnih proteina. Pored toga, estradiol ima brze, negenomične učinke (prijenos signala).

[Tekst u nastavku potrebno je umetnuti u ovaj dio.]

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

Endogeni 17 β -estradiol inducira i održava primarne i sekundarne ženske spolne karakteristike. Biološki učinak 17 β -estradiola ostvaruje se preko brojnih specifičnih estrogenskih receptora. Kompleks receptora steroida vezan je na DNK stanica i inducira sintezu specifičnih proteina.

Sazrijevanje vaginalnog epitela ovisi o estrogenima. Estrogeni povećavaju broj površinskih stanica i stanica srednjeg sloja te smanjuju broj bazalnih stanica razmaza vaginalnog iscjetka.

Estrogeni održavaju pH vagine u normalnom rasponu (4,5) što poboljšava normalnu bakterijsku floru.

Dio 5.2 Farmakokinetička svojstva

[Tekst u nastavku potrebno je umetnuti u ovo poglavlje. Bilo koji postojeći tekst potrebno je izbrisati.]

Kad se primjenjuje vaginalno, estradiol se apsorbira iz epitela vagine i ulazi u krvotok u koncentracijama koje su prolazno veće od raspona karakterističnog za razdoblje poslije menopauze.

Sljedeće su vrijednosti utvrđene nakon primjene jedne doze lijeka od 2 g [zaštićeni naziv], što je jednako 200 μ g E2: $AUC_{0-\infty} = 887,5$ pg/ml*sat; $AUC_{0-tz} = 799,5$ pg/ml*sat; $C_{\delta max} = 86,2$ pg/ml. Geometrijska srednja vrijednost poluvijeka E2 bila je 5,05 sati s visokom interindividualnom varijabilnosti. U drugom ispitivanju prosječne serumske koncentracije estradiola na početku te 31. dan (tj. otprilike 36 sati nakon primjene ispitivanog lijeka 29. dan) bile su 6,4 pg/ml, odnosno 15,1 pg/ml u skupini koja je primala [zaštićeni naziv] te 4,4 pg/ml, odnosno 6,2 pg/ml u skupini koja je primala placebo.

Estradiol se ubrzano metabolizira u jetri i probavnom sustavu na estron i potom na estriol. Konverzija estradiola u estriol je ireverzibilna. Više od 95% estriola izlučuje se urinom, uglavnom u obliku glukuronida.

Dio 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

[Tekst u nastavku potrebno je umetnuti u ovaj dio. Bilo koji postojeći tekst potrebno je izbrisati.]

17 β -estradiol je dobro poznata tvar. Neklinička ispitivanja nisu pružila dodatne podatke koji bi bili važni za kliničku sigurnost osim onih već uključenih u druge dijelove SmPC-a.

Dio 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

[Tekst u nastavku potrebno je izbrisati iz ovog dijela]

[...] i primjena na koži na području vanjskih genitalija.

II. Uputa o lijeku

[Postojeće informacije o lijeku bit će izmijenjene (umetanje, zamjena ili brisanje teksta prema potrebi) kako bi se uskladile s dogovorenim tekstom kako je navedeno u nastavku]

1. ŠTO JE [zaštićeni naziv] I ZA ŠTO SE KORISTI

[Tekst u nastavku potrebno je potpuno izbrisati iz ovog dijela]

[zaštićeni naziv] je krema koja sadrži estradiol za vaginalnu primjenu.

[zaštićeni naziv] se koristi:

Za liječenje atrofijskih poremećaja vagine i vulve koji nastaju zbog manjka estrogena, npr. atrofijski vaginitis, problemi sa snošajem, vaginalna stenoza (suženje), atrofija vulve sa žarenjem i svrbežom

[Tekst u nastavku potrebno je umetnuti u ovaj dio.]

[zaštićeni naziv] je krema za vaginalnu primjenu koja sadrži estradiol

- Estradiol je ženski spolni hormon.
- Pripada skupini hormona zvanih estrogeni.
- Identičan je estradiolu koji nastaje u jajnicima žena.

[Zaštićeni naziv] pripada skupini lijekova zvanih lokalna hormonska nadomjesna terapija (HNT).

Koristi se za olakšavanje simptoma menopauze u vagini kao što su suhoća ili iritacija. U medicinskom smislu ti su simptomi poznati kao „atrofija vagine”. Uzrokuje ih pad razina estrogena u Vašem tijelu. To se događa prirodno nakon menopauze.

[Zaštićeni naziv] djeluje nadomještanjem estrogena koji se normalno stvara u jajnicima žena. Umeće se u Vašu rodnicu tako da se hormon otpušta gdje je potreban. To može olakšati nelagodu u rodnici.

2. Prije nego počnete primjenjivati [zaštićeni naziv]

[Postojeći tekst potrebno je izbrisati iz ovog dijela i zamijeniti tekstom u nastavku.]

Tijekom liječenja s [zaštićeni naziv], nakon svake primjene postoji prolazni porast u plazmatskim razinama estradiola iznad fiziološkog raspona u žena u postmenopauzi. Stoga se zbog sigurnosnih razloga [zaštićeni naziv] ne smije koristiti dulje od 4 tjedna.

Nemojte koristiti [zaštićeni naziv] ako koristite druge HNT lijekove poput tableta estrogena, flastera ili gelova za liječenje navala vrućine ili sprječavanje osteoporoze

Medicinska anamneza i redoviti pregledi

Uporaba HNT-a nosi rizik koji se mora razmotriti prilikom odlučivanja o početku uzimanja [zaštićeni naziv] ili o nastavku uzimanja lijeka.

Prije početka (ili ponovnog početka) HNT-a, Vaš liječnik će Vas pitati o Vašoj osobnoj te obiteljskoj anamnezi. Vaš će liječnik možda odlučiti da Vas želi pregledati. To može uključivati pregled Vaših dojki i/ili ginekološki pregled, ako je potrebno.

Idite na redovite preglede probira za svoje dojke u skladu s preporukama Vašeg liječnika.

Nemojte primjenjivati [zaštićeni naziv] ako

- ste **alergični** (preosjetljivi) na **estradiol** ili bilo koji drugi sastojak [zaštićeni naziv] (naveden u dijelu 6. Ostale informacije)
- imate ili ste imali **rak dojke** ili sumnjate da ga imate
- imate ili ste imali rak koji je osjetljiv na estrogene, poput raka sluznice maternice (endometriji) ili sumnjate da ga imate
- patite od **neobjašnjivih vaginalnih krvarenja**
- imate prekomjerno **zadebljanje sluznice maternice** (hiperplazija endometrija) koje se ne liječi
- imate ili ste imali **krvni ugrušak u veni** (tromboza) poput onog u nogama (duboka venska tromboza) ili u plućima (plućna embolija)
- imate **poremećaj zgrušavanja krvi** (poput nedostatka proteina C, proteina S ili antitrombina)
- imate ili ste nedavno imali bolest uzrokovanu krvnim ugrušcima u arterijama poput **srčanog udara, moždanog udara** ili **angine**.
- imate ili ste imali bolest jetre i Vaši rezultati pretraga jetrene funkcije ne vrata u normalu
- imate rijetki problem s krvlju zvan „**porfirija**” koji se prenosi u obitelji (nasljedan je).

Ako se bilo koje od prethodno spomenutih stanja pojavi po prvi put dok uzimate [zaštićeni naziv], odmah ga prestanite primjenjivati i obratite se odmah svom liječniku.

Budite posebno oprezni s [zaštićeni naziv]

Recite svom liječniku ako imate ili ste ikada imali ijedan od sljedećih problema prije početka liječenja. U tom slučaju morate češće odlaziti k liječniku na preglede. [Zaštićeni naziv] je namijenjen kratkotrajnom (4 tjedna) lokalnom liječenju vagine, a apsorpcija u krv je slabija. Stoga je manje vjerojatno da će se navedena stanja pogoršati ili vratiti tijekom liječenja s [zaštićeni naziv].

- Astma
- Epilepsija
- Dijabetes
- Žučni kamenci
- Povišeni krvni tlak
- Migrene ili jake glavobolje
- Poremećaj jetre, poput benignog tumora jetre
- Rast sluznice maternice izvan Vaše maternice (endometrioza) ili anamneza prekomjernog rasta sluznice maternice (hiperplazija endometrija)
- Bolest koja zahvaća bubnjić uha i sluh (otoskleroza)

- Bolest imunološkog sustava koja zahvaća mnoge organe tijela (sistemski lupus eritematosus, SLE)
- Povećani rizik od dobivanja raka osjetljivog na estrogen (kao što je anamneza raka dojke kod majke, sestre ili bake)
- Povećani rizik od razvoja krvnih ugrušaka (vidjeti „Krvni ugrušci u venama (tromboza)“)
- Fibroidi unutar Vaše maternice
- Vrlo visoke razine masnoća u Vašoj krvi (triglicerida)
- Zadržavanje tekućine zbog srčanih ili bubrežnih problema.

Nemojte koristiti [zaštićeni naziv] kada koristite druge HNT lijekove poput tableta estrogena, flastera ili gelova za liječenje navala vrućine ili sprječavanje osteoporoze.

Prestanite primjenjivati [zaštićeni naziv] i odmah posjetite liječnika

Ako primijetite bilo što od sljedećega tijekom uporabe HNT-a:

- glavobolje nalik migreni koje se događaju po prvi put
- žutilo Vaše kože ili bjeloočnica Vaših očiju (žutica). To mogu biti znakovi bolesti jetre
- veliki porast krvnog tlaka (simptomi mogu biti glavobolja, umor, omaglica)
- bilo koja stanja spomenuta u dijelu „Nemojte primjenjivati [zaštićeni naziv] ”

Ako zatrudnite

Ako primijetite znakove krvnog ugruška poput:

- bolnog oticanja i crvenila nogu
- iznenadne boli u prsištu
- poteškoća u disanju

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

Sljedeći rizici vrijede za HNT lijekove koji cirkuliraju u krvi. Nije poznato u kojoj mjeri se ti rizici odnose na lokalno primijenjena liječenja poput [zaštićeni naziv].

HNT i rak

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

Uzimanje HNT tableta sa samim estrogenom tijekom dugo vremena može povećati rizik od razvoja raka sluznice maternice (endometrija). Nije sigurno da li dugotrajna (više od godine dana) ili ponovljena uporaba lokalno vaginalno primijenjenih lijekova s estrogenom predstavlja sličan rizik.

Ako iskusite **probojno ili točkasto krvarenje**, to je obično pojava zbog koje se ne morate brinuti, ali morate dogovoriti pregled kako biste posjetili liječnika. To bi mogao biti znak zadebljanja Vašeg endometrija

Rak dojke

Dokazi ukazuju na to da uzimanje kombinacije estrogena i progestagena te moguće i HNT-a s čistim estrogenom povećava rizik od raka dojke. Dodatni rizik ovisi o tome kako dugo uzimate HNT. Dodatni rizik postaje očigledan u roku od nekoliko godina. Međutim, vraća se na normalni u roku od nekoliko godina (najviše 5) nakon prekida liječenja.

Za žene koje su se podvrgnule uklanjanju maternice i koje koriste HNT s čistim estrogenom tijekom 5 godina, povećanje rizika od raka dojke je bilo malo ili ga nije bilo.

Usporedba

Kod žena u dobi od 50 do 79 godina koje ne uzimaju HNT, u prosjeku će njih 9 do 14 na 1 000 biti dijagnosticirano s rakom dojke tijekom razdoblja od 5 godina. Za žene u dobi od 50 do 79 koje uzimaju estrogen-progestagen HNT tijekom 5 godina, zabilježit će se 13 do 20 slučajeva na 1 000 korisnika (tj. dodatnih 4 do 6 slučajeva).

Redovito pregledavajte svoje dojke. Posjetite svog liječnika ako primijetite bilo kakve promjene kao što su:

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

Rak jajnika

Rak jajnika je rijedak. Blagi porast rizika od raka jajnika prijavljen je u žena koje uzimaju HNT tijekom najmanje 5 do 10 godina.

Za žene u dobi od 50 do 69 godina koje ne uzimaju HNT, u prosjeku dvije žene na njih 1 000 bit će dijagnosticirane s rakom jajnika tijekom razdoblja od 5 godina. Za žene koje uzimaju HNT tijekom 5 godina bit će prisutno 2 do 3 slučaja na 1 000 korisnika (tj. do 1 dodatni slučaj).

Učinak HNT-a na srce i cirkulaciju

Krvni ugrušci u veni (tromboza)

Rizik od krvnih ugrušaka u venama je otprilike 1,3 do 3 puta veći u korisnicima HNT-a nego u onih koje ne koriste HNT, posebice tijekom prve godine uzimanja.

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

Vjerojatnije je da ćete dobiti krvni ugrušak u venama što ste stariji te ako se nešto od sljedećeg odnosi na Vas. Recite svom liječniku ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas:

- ne možete hodati dulje vrijeme zbog većeg kirurškog zahvata, ozljede ili bolesti
- ozbiljno ste pretili ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$)
- imate problem sa zgrušavanjem krvi koji zahtijeva dugotrajno liječenje lijekom koji sprječava krvne ugruške
- ako je netko od Vaših bližih rođaka ikada imao krvni ugrušak u nogama, plućima ili nekom drugom organu
- imate sistemski lupus eritematosus (SLE)
- imate rak.

Za znakove krvnog ugruška pogledajte „Prestanite primjenjivati [zaštićeni naziv] i odmah posjetite liječnika”.

Usporedba

Kada se promatra žene u pedesetim godinama koje ne uzimaju HNT, u prosjeku, tijekom razdoblja od 5 godina, očekuje se da će 4 do 7 žena na njih 1 000 dobiti krvni ugrušak u venama.

Za žene u pedesetim godinama života koje uzimaju estrogen-progestagen HNT tijekom 5 godina bit će prisutno 9 do 12 slučajeva na 1 000 korisnica (tj. 5 dodatnih slučajeva)

Za žene u pedesetim godinama života kojima je odstranjena maternica i koje su tijekom 5 godina uzimale HNT sa samim estrogenom postojat će 5 od 8 slučajeva na 1 000 korisnika (tj. jedan dodatni slučaj).

Srčana bolest (srčani udar)

Nema dokaza da će HNT spriječiti srčani udar.

Za žene starije od 60 godina koje koriste estrogen-progestagen HNT nešto je vjerojatnije da će razviti bolest srca nego one koje ne uzimaju HNT.

Za žene kojima je odstranjena maternica i koje uzimaju terapiju samim estrogenom ne postoji povećani rizik od razvijanja srčane bolesti.

Moždani udar

Rizik od moždanog udara je otprilike 1,5 puta veći u korisnica HNT-a nego u onih koje ga ne koriste. Broj dodatnih slučajeva moždanog udara zbog uporabe HNT-a porast će s dobi.

Usporedba

Kada se promatra žene u pedesetim godinama koje ne uzimaju HNT, u prosjeku se očekuje se da će 8 žena na njih 1 000 doživjeti moždani udar tijekom razdoblja od 5 godina. Za žene u pedesetim koje uzimaju HNT bit će 11 slučajeva na 1 000 korisnica tijekom razdoblja od 5 godina (tj. 3 dodatna slučaja).

Druga stanja

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

Napomena

Cetilni stearilni alkohol može uzrokovati lokalnu iritaciju kože (npr., kontaktni dermatitis).

Nemojte koristiti [zaštićeni naziv] neposredno prije spolnog odnosa ili kao lubrikant kako bi se spriječile moguće nuspojave kod Vašeg partnera.

Budite posebno oprezni prilikom uporabe [zaštićeni naziv] zajedno s proizvodima od lateksa (npr. s kondomima, dijafragmama) jer sadrži pomoćne tvari (druge sastojke, posebice stearate) koji mogu smanjiti funkcionalnost takvih proizvoda pa ih stoga čine manje pouzdanim.

Ako je koža Vaše vagine vrlo osjetljiva, budite oprezni prilikom umetanja aplikatora u vaginu.

Uporaba drugih lijekova

Interakcije [zaštićeni naziv] s drugim lijekovima nisu ispitivane.

Trudnoća i dojenje

[Zaštićeni naziv] se koristi samo kod žena u postmenopauzi. Ako zatrudnite, prestanite koristiti [zaštićeni naziv] i obratite se svom liječniku. [Zaštićeni naziv] ne smije se koristiti tijekom dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nema poznatih učinaka.

3. Kako primjenjivati [zaštićeni naziv]

[Tekst u nastavku potrebno je umetnuti u ovaj dio, a postojeći tekst je potrebno izbrisati]

Uvijek primijenite [zaštićeni naziv] točno u skladu s uputama danim u ovoj Uputi o lijeku. Provjerite s Vašim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Upute za doziranje, način i trajanje primjene

Osim ako Vam Vaš liječnik nije propisao [zaštićeni naziv] drukčije, vrijede sljedeće informacije. Uvijek se morate pridržavati uputa za uporabu; u protivnom [zaštićeni naziv] možda neće ispravno djelovati.

Kako primijeniti [zaštićeni naziv]

[Zaštićeni naziv] je krema za vaginalnu primjenu.

Iskustvo u liječenju žena starijih od 65 godina je ograničeno.

Možete početi koristiti [zaštićeni naziv] na bilo koji dan koji je najbolji za Vas.

[Zaštićeni naziv] mora se primijeniti aplikatorom.

Umetnite sadržaj jednog napunjenog aplikatora (= 2 g kreme) prije odlaska u krevet.

Tijekom prvog tjedna liječenja [zaštićeni naziv] mora se primjenjivati svaki drugi dan, tj. u 48-satnim intervalima i dva puta tjedno nakon toga (doza održavanja). Aplikator je potrebno oprati toplom vodom nakon svake primjene. Liječenje ne smije trajati dulje od 4 tjedna. Nemojte koristiti preostali sadržaj nakon dovršetka ciklusa liječenja.

[U ovaj dio umetnuti su podaci o uporabi kreme s aplikatorom. Ovaj dio dijela 3 nije izmijenjen tijekom ovog postupka]

[...]

[Sljedeći tekst potrebno je umetnuti nakon dijela „Očistite aplikator nakon uporabe”]

U slučaju oštećenja aplikatora, isti se ne smije koristiti te morate o tome obavijestiti proizvođača.

Koliko dugo morate nastaviti primjenjivati [zaštićeni naziv]?

[Zaštićeni naziv] se ne smije primjenjivati dulje od 4 tjedna.

Nije poznato da li će produljeno liječenje ili ponovljeni ciklusi liječenja uzrokovati zadebljanje sluznice maternice (hiperplazija endometrija) i rak maternice (rak endometrija). Stoga se ne preporučuje produljeno liječenje dulje od 4 tjedna. Ako se simptomi vaginalne atrofije nastave nakon 4 tjedna, moraju se uzeti u obzir alternativne terapije. Molimo da se obratite svom liječniku.

Ako dobijete probojno ili točkasto krvarenje, morate prestati koristiti [zaštićeni naziv]. Obično to je nešto zbog čega se ne morate brinuti ali morate dogovoriti pregled kako biste posjetili liječnika.

Ako primijenite više [zaštićeni naziv] nego što je potrebno

Ako primijenite previše [zaštićeni naziv] odjednom, mogu se pojaviti nuspojave poput mučnine. Razgovarajte s liječnikom ili ljekarnikom.

Ako ste zaboravili primjeniti [zaštićeni naziv]

Nemojte uzeti dvostruku dozu [zaštićeni naziv] kako biste nadoknadili zaboravljenu pojedinačnu dozu. Nastavite terapiju kao i obično.

Ako prestanete primjenjivati [zaštićeni naziv]

Vaš liječnik objasniti će Vam učinke prekida liječenja i kada ga morate prekinuti. On ili ona također će s Vama razmotriti druge mogućnosti liječenja.

4. Moguće nuspojave

[Tekst u nastavku potrebno je umetnuti u ovaj dio, a postojeći tekst je potrebno izbrisati]

Kao i svi lijekovi, [zaštićeni naziv] može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Sljedeće se kategorije koriste za izražavanje učestalosti nuspojava:

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

Manje često: mogu se pojaviti privremena blaga lokalna iritacija (npr. svrbež, žarenje) i blagi iscjedak.

Vrlo rijetko: alergijske reakcije.

Sljedeće nuspojave mogu se javiti s peroralnim/transdermalnim liječenjem estrogenom:

- bolest žučnog mjehura
- različiti kožni poremećaji:
 - o promjena boje kože posebice na licu ili vratu poznata kao „trudničke mrlje” (kloazma)
 - o bolni crvenkasti čvorovi na koži (nodozni eritem)
 - o osip s crvenilom ili ranama u obliku mete (multiformni eritem)

Često

Depresija, gubitak kose, bol u zglobovima, grčevi u nogama, abnormalno krvarenje iz maternice, bol u dojka, osjetljivost dojki, uvećanje dojki, iscjedak iz dojki, porast ili pad tjelesne težine, povišene masnoće u krvi (trigliceridi)

Manje često

Vaginitis, uključujući infekciju genitalija uzrokovanu gljivicama, promjene u seksualnoj želji, promjene raspoloženja, omaglica, glavobolja, migrena, tjeskoba, nepodnošljivost kontaktnih leća, krvni ugrušci u veni (tromboza), mučnina, nadutost, bol u trbuhu, hirsutizam (pojačana dlakavost muškog tipa), svrbež, osip, edem

Sljedeće nuspojave povezane su s peroralnom i/ili transdermalnom terapijom estrogenom:

- rak dojke
- hiperplazija endometrija i rak
- rak jajnika
- krvni ugrušci u venama nogu i pluća (venska tromboembolija)
- bolest srca
- moždani udar
- mogući gubitak pamćenja ako se hormonska nadomjesna terapija započinje u dobi starijoj od 65 godina

Za više informacije o ovim nuspojavama, pogledajte dio 2

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti <liječnika> <, > ili <ljekarnika> <ili medicinsku sestru>. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem **nacionalnog sustava za prijavu nuspojava** navedenog u [Dodatku V*](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

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

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika.

Dio B. - lijekovi koji sadrže 0,005 % m / m estradiola / 0,4 % m / m prednizolona

[Postojeće informacije o lijeku bit će izmijenjene (umetanje, zamjena ili brisanje teksta prema potrebi) kako bi se uskladile s dogovorenim tekstom kako je navedeno u nastavku]

I. Sažetak opisa svojstava lijeka

Dio 4.1 - Terapijske indikacije

[Tekst navoda indikacije potrebno je izbrisati, a tekst u nastavku umetnuti na njegovo mjesto]

Za početno kratkotrajno liječenje akutnih, blagih, upaljenih, žarećih i svrbljivih bolesti kože u području vanjskih ženskih genitalija za koje su indicirani kortikosteroidi slabog djelovanja i estradiol kod bolesnica u postmenopauzi.

Dio 4.2 Doziranje i način primjene

[Tekst u nastavku potrebno je umetnuti zamjenom postojećeg teksta u odgovarajućem odlomku]

[zaštićeni naziv] (približno 1 cm kreme) u tankom se sloju primjenjuje jednom dnevno prstima na oboljela područja kože vanjskog područja ženskih genitalija i potom ga je potrebno lagano utrljati.

Najveća doza je jednom dnevno.

[Zaštićeni naziv] ne smije se primjenjivati intravaginalno ili na druge dijelove internih genitalnih područja.

U većini slučajeva [zaštićeni naziv] koristi se tijekom 2-3 tjedna. Primjena dulja od 4 tjedna ne preporučuje se zbog potencijalne sistemske izloženosti estradiolu tijekom liječenja. Pored toga, zbog sadržaja kortikosteroida prednizolona u [zaštićeni naziv], atrofija kože može se javiti kod produljene uporabe, što dodatno povisuje sistemska izloženost estradiolu.

[Tekst u nastavku potrebno je izbrisati iz ovog dijela]

Liječnik će odrediti trajanje liječenja i je li potrebno daljnje liječenje kremom estradiola visoke doze bez kortikosteroida ili kremom bez djelatnih tvari.

[Tekst u nastavku potrebno je umetnuti u ovaj dio]

[zaštićeni naziv] ne smije se koristiti kod djece ili adolescenata.

Dio 4.3 Kontraindikacije

[Ovaj dio mora sadržavati cijeli sljedeći tekst]

[zaštićeni naziv] ne smije se koristiti u sljedećim slučajevima:

- poznata preosjetljivost na estradiol, prednizolon, cetilni stearyl alkohol ili neku od pomoćnih tvari [zaštićeni naziv].
- poznati ili suspekti benigni ili maligni tumori ovisni o estrogenu npr. lejomiom maternice, rak endometrija)
- anamneza malignih tumora ovisnih o estrogenu
- neodređeno genitalno krvarenje
- neliječena hiperplazija endometrija
- bolesti kože na području vanjskih genitalija uzrokovane bakterijskim, gljivičnim ili virusnim infekcijama

Dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

[Tekst u nastavku potrebno je umetnuti u ovaj dio. Postojeći odgovarajući tekst potrebno je izmijeniti u skladu s time]

Terapija [zaštićeni naziv] mora se primjenjivati isključivo pod kliničkim nadzorom. Ako se pojavi neočekivano krvarenje iz genitalija, liječenje se mora prekinuti, a razlog istražiti, što može uključivati i pretrage vaginalnim ultrazvukom i biopsiju endometrija kako bi se isključila hiperplazija endometrija ili malignitet.

Stimulacija neoponiranim estrogenom može uzrokovati premaligne transformacije u zaostalim žarištima endometrioze. Stoga se preporučuje oprez kad se ovaj lijek koristi u žena koje su se podvrgnule histerektomiji zbog endometrioze, posebice ako je poznato da imaju zaostalu endometriozu.

[Tekst u nastavku potrebno je izbrisati iz ovog dijela]

[zaštićeni naziv] može se koristiti samo uz poseban oprez, nakon temeljite kliničke procjene rizika i koristi, u sljedećim slučajevima:

- anamneza malignih tumora ovisnih o estrogenu
- tumori maternice (lejomiom, miomi maternice).

Produljena primjena [zaštićeni naziv] na širokom području može se nastaviti isključivo uz posebni oprez, nakon temeljite kliničke procjene rizika i koristi, u slučajevima:

- endometrioze.

[Tekst u nastavku potrebno je umetnuti u ovaj dio. Postojeći odgovarajući tekst potrebno je promijeniti u skladu s time]

[zaštićeni naziv] ne smije se koristiti neposredno prije spolnog odnosa ili kao lubrikant.

[Tekst u nastavku potrebno je izbrisati iz ovog dijela]

Tijekom produljene uporabe potreban je nadzor radi pojave mogućih sistemskih učinaka. Kao mjera opreza, [zaštićeni naziv] ne smije se koristiti kod djece ili adolescenata.

Dio 4.5 Interakcija s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

[Tekst u nastavku potrebno je umetnuti u ovaj dio]

Nema dostupnih podataka.

[Tekst u nastavku potrebno je izbrisati iz ovog dijela]

Nisu poznate.

Dio 4.8 Nuspojave

[Tekst u nastavku potrebno je umetnuti u ovaj dio. Postojeći odgovarajući tekst potrebno je izmijeniti u skladu s time]

Nadzor je potreban za moguće sistemske nuspojave i atrofiju kože. Posebice produljena uporaba (> 4 tjedna) stoga nije preporučena.

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA)	Manje često ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$),
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Prolazna, blaga iritacija kože (npr. žarenje, eritem).	Kožna reakcija preosjetljivosti (alergijski kontaktni ekcem)
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Točkasto krvarenje	

[...]

[Tekst u nastavku potrebno je umetnuti u ovaj dio.]

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenih u [Dodatku V*](#).

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

Dio 5.1 Farmakodinamička svojstva

[...]

Estradiol

[Tekst u nastavku potrebno je umetnuti u ovaj dio. Postojeći odgovarajući tekst potrebno je izmijeniti u skladu s time]

[Zaštićeni naziv] sadrži djelatnu tvar 17 β -estradiol (0,005 %). Estradiol je najsnažniji prirodni estrogen koji djeluje unutar stanica.

[Tekst u nastavku potrebno je sav izbrisati iz ovog dijela]

Kao i njegovi tipični hormonski učinci tijekom reproduktivnog razdoblja, više koncentracije estradiola također imaju karakteristične učinke na kožu. Pri približnoj koncentraciji od $\geq 0,01$ % topikalno ili sistemski primijenjen estradiol širi kapilare i potiče opću prokrvljenost. Estrogen stimulira proliferaciju stanica epitela u području genitalija i urinarnog trakta te povećava sintezu kolagena u koži.

Slično kao i ostali steroidni hormoni, estradiol djeluje izravno na genetičke informacije (DNK) putem specifičnih receptora nakon sistemske primjene. Stoga estradiol utječe na transkripciju (sintezu RNK) i tako stimulira sintezu specifičnih proteina. Pored toga, estradiol ima brze, negenomične učinke (prijenos signala).

[...]

Prednizolon

[Tekst u nastavku potrebno je umetnuti u ovaj dio. Postojeći odgovarajući tekst potrebno je izmijeniti u skladu s time]

U skladu s trenutnim, standardnim sustavom za klasifikaciju topikalnih kortikosteroida, tj. na slabe (I), umjereno jake (II), jake (III) i vrlo jake (IV), prednizolon - blisko srodan prirodnom hidrokortizonu (= kortizol) - pripada prvoj skupini. Stoga je prednizolon posebice prikladan za liječenje upalnih dermatoza u problematičnim područjima jer ima slaba protuupalna, antialergijska i antipruritička svojstva.

Dio 5.2. Farmakokinetička svojstva

Estradiol

[Tekst u nastavku potrebno je umetnuti u ovaj dio. Postojeći odgovarajući tekst potrebno je izmijeniti u skladu s time]

Nisu provedena ispitivanja o dermalnoj apsorpciji estradiola iz [zaštićeni naziv] unutar vanjskog područja ženskih genitalija.

[...]

II. Uputa o lijeku

[Postojeće informacije o lijeku bit će izmijenjene (umetanje, zamjena ili brisanje teksta prema potrebi) kako bi se uskladile s dogovorenim tekstom kako je navedeno u nastavku]

1. ŠTO JE [zaštićeni naziv] I ZA ŠTO SE KORISTI

[Zaštićeni naziv] je lijek koji sadrži estradiol i prednizolon.

Terapijske indikacije (područja primjene):

[Tekst navoda indikacije potrebno je izbrisati, a tekst u nastavku umetnuti na njegovo mjesto]

Za početno kratkotrajno liječenje akutnih, blagih, upaljenih, žarećih i svrbljivih bolesti kože u području vanjskih ženskih genitalija za koje su indicirani kortikosteroidi slabog djelovanja i estradiol kod bolesnica nakon menopauze.

[Tekst u nastavku potrebno je izbrisati]

Krema [zaštićeni naziv] se koristi u žena za liječenje poremećaja atrofične stidnice koji se pripisuju nedostatku estrogena i za liječenje skleroznog lišaja (dugotrajni znakovi kože koja svrbi) na vanjskim genitalijama.

2. PRIJE NEGO POČNETE PRIMJENJIVATI [zaštićeni naziv]

Nemojte primjenjivati [zaštićeni naziv]

[Ovaj dio mora sadržavati samo cijeli sljedeći tekst]

- ako znate da ste alergični (preosjetljivi) na estradiol, prednizolon, cetilni stearyl alkohol ili bilo koji drugi sastojak [zaštićeni naziv]
- ako imate benigni ili maligni tumor koji je osjetljiv na estrogene, poput fibroida unutar maternice ili raka sluznice maternice ili ako se sumnja da imate nešto od navedenog
- ako ste ikad razvili maligne tumore koji su osjetljivi na estrogen
- ako patite od neobjašnjivih vaginalnih krvarenja
- ako imate neliječenu hiperplaziju endometrija (tj. zadebljanje sluznice maternice)
- ako imate bolesti kože na području vanjskih genitalija uzrokovane bakterijskim gljivičnim ili virusnim infekcijama

Budite posebno oprezni s [zaštićeni naziv]

[Tekst u nastavku potrebno je umetnuti u ovaj dio. Postojeći odgovarajući tekst potrebno je izmijeniti u skladu s time]

- [Zaštićeni naziv] se mora koristiti samo pod liječničkim nadzorom. Posebice, ako iskusite neočekivano genitalno krvarenje morate odmah prekinuti liječenje s [zaštićeni naziv] i obratiti se liječniku
- ako patite ili ste patili od endometrioze te ste se podvrgnuli histerektomiji (uklanjanje maternice)
- ako koristite [zaštićeni naziv] u isto vrijeme kada i proizvode od lateksa (npr. kondome, dijafragme). Ovaj lijek sadrži neaktivne sastojke (posebice stearate) koji mogu smanjiti funkcionalnost tih proizvoda i time smanjiti njihovu pouzdanost.
- Ne smijete koristiti [zaštićeni naziv] neposredno prije spolnog odnosa ili kao lubrikant.

[Tekst u nastavku potrebno je izbrisati]

Tijekom produljene uporabe morate pratiti moguće sistemske učinke (koje zahvaćaju cijelo tijelo).

Kao mjera opreza, [zaštićeni naziv] ne smije se koristiti kod djece ili adolescenata.

[...]

3. KAKO PRIMJENJIVATI [zaštićeni naziv]

[...]

[Tekst u nastavku potrebno je umetnuti u ovaj dio. Postojeći odgovarajući tekst potrebno je izmijeniti u skladu s time]

[zaštićeni naziv] primjenjuje se u tankom sloju (red masti dug otprilike 1 cm) na zahvaćena područja kože vanjskog područja ženskih genitalija jednom dnevno prstima i potom se lagano utrljava. [zaštićeni naziv] ne smije se primjenjivati intravaginalno ili na druge dijelove unutrašnjosti genitalija.

Najviša doza je jednom na dan.

U većini slučajeva [zaštićeni naziv] koristi se tijekom 2-3 tjedna. Uporaba lijeka dulje od 4 tjedna ne preporučuje se.

[Tekst u nastavku potrebno je izbrisati]

Vaš će liječnik odrediti koliko kreme morate koristiti i je li potrebno daljnje liječenje kremom estradiola velike doze bez kortikosteroida ili kremom bez djelatnih tvari.

[Tekst u nastavku potrebno je umetnuti]

[zaštićeni naziv] ne smije se koristiti kod djece ili adolescenata.

[...]

4. MOGUĆE NUSPOJAVE

[...]

[Tekst u nastavku potrebno je izbrisati]

Kod produljene uporabe (dulje od 4 tjedna) morate obratiti pozornost na moguće sistemske nuspojave (npr. bol u prsištu) i atrofiju kože.

[...]

[Tekst u nastavku potrebno je umetnuti]

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti <liječnika> <,><ili> <ljekarnika> <ili medicinsku sestru>. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#)*. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

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