

III. melléklet

Az alkalmazási előírás és a betegtájékoztatók érintett részeinek módosításai

Megjegyzés:

Az alkalmazási előírás és a betegtájékoztató érintett részeinek módosításai a beterjesztési eljárás eredményei.

A terméktájékoztatót később szükség szerint a tagállami illetékes hatóságok a referencia-tagállammal együttműködve frissíthetik a 2001/83/EK irányelv III. címe 4. fejezetében lefektetett eljárásoknak megfelelően.

**A. rész - 0,01 V/V % ösztradiol tartalmú gyógyszerek helyi alkalmazásra
(lásd I. melléklet)**

*[A meglévő kísérőiratokat módosítani kell (szükség szerint a szöveg beillesztése, cseréje vagy törlése),
hogy megfeleljenek az alábbi, megegyezés szerinti szövegezésnek]*

I. Alkalmazási előírás

4.1 pont Terápiás javallatok

[A javallat szövegét törölni kell, és az alábbi szöveget kell beilleszteni a helyére]

Ösztrogénhiány miatt kialakult vaginális atrófia kezelése posztmenopauzális nőknél.

4.2 pont Adagolás és alkalmazás

[Az alábbi szöveget kell beilleszteni az ebben a pontban meglévő szöveg helyére]

A posztmenopauzális tünetek kezelésének megkezdésére és folytatására a legalacsonyabb hatékony dózist kell alkalmazni a legrövidebb időtartamig (lásd a 4.4 pontot is).

Alkalmazás módja: krém vaginális alkalmazásra.

A [gyógyszer fantázianeve]-t egy applikátor segítségével kell felvinni.

Egy teli applikátornyai adagot (= 2 g krém) kell felhelyezni lefekvés előtt. A kezelés első hetében a [gyógyszer fantázianeve]-t minden második napon, vagyis 48 órás időközökkel, majd ezt követően hetente kétszer (fenntartó dózis) kell alkalmazni. Az applikátort minden használat után meleg vízzel kell megtisztítani.

A kezelést bármely alkalmas napon meg lehet kezdeni.

A kezelés maximális időtartama 4 hét.

A tartós kezelés és az ismételt kezelések endometriális biztonságossága nem ismert. Mivel a [gyógyszer fantázianeve] kezelés során szisztémás expozíció lép fel, a 4 hetet meghaladó, tartós alkalmazás nem javasolt. Ha a tünetek 4 héten túl is fennállnak, alternatív kezelési módokat kell mérlegelni.

Ha nem várt vérzés jelentkezik, a [gyógyszer fantázianeve] kezelést fel kell függeszteni, amíg a vérzés oka tisztázódik (lásd a 4.4 pontot az endometriális biztonságosság vonatkozásában).

Ha egy adag kimaradt, a lehető leghamarabb pótolni kell, amint a beteg észreveszi. A kétszeres adag kerülendő.

A 65 évesnél idősebb nők kezelésére vonatkozó tapasztalat korlátozott.

4.3 pont Ellenjavallatok

[Az alábbi szöveget kell beilleszteni az ebben a pontban meglévő szöveg helyére]

A [gyógyszer fantázianeve] nem alkalmazható az alábbi esetekben:

- Ismert, korábbi vagy feltételezett emlőrák
- Ismert vagy feltételezett, ösztrogén-dependens, malignus tumorok (például endometrium karcinóma)
- Nem tisztázott genitális vérzés
- Kezeletlen endometriális hiperplázia
- Korábbi vagy fennálló vénás tromboembólia (mélyvénás trombózis, tüdőembólia)
- Ismert trombofiliás betegség (például protein C, protein S vagy antitrombin hiány, lásd 4.4 pont)
- Aktív vagy nem régi artériás tromboembóliás betegség (például angina, miokardiális infarktus)
- Akut májbetegség, vagy májbetegség a kórelőzményben, ha a májfunkciós értékek nem tértek vissza a normál értékre
- A készítmény hatóanyagaival vagy bármely segédanyagával szembeni ismert túlérzékenység
- Porfíria

4.4 pont Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

[Minden jelenlegi szöveget törölni kell ebből a pontból, és az alábbi szöveggel kell helyettesíteni]

A posztmenopauzális tünetek kezelésére a hormonpótló kezelés csak olyan tünetek esetén kezdhető meg, amelyek negatívan befolyásolják az életminőséget. Minden esetben a kockázatok és előnyök alapos felmérése szükséges legalább évente, és a hormonpótló kezelést csak addig szabad folytatni, amíg az előny meghaladja a kockázatot.

A [gyógyszer fantázianeve] nem alkalmazható azoknál a betegeknél, akik szisztémás hormonpótló kezelésben részesülnek.

A [gyógyszer fantázianeve] kezelés során minden egyes alkalmazás után a plazma ösztadiol szint átmenetileg a posztmenopauzális nőkre jellemző fiziológiás tartomány fölé emelkedik. Ezért biztonságossági okok miatt a kezelés maximális időtartama 4 hétre korlátozott. A lehetséges szisztémás hatások tekintetében éberség szükséges.

Orvosi vizsgálat/követés

A hormonkezelés megkezdése vagy újakezdése előtt fel kell venni a teljes személyes és családi kórelőzményt. A fizikális vizsgálatnak (beleértve a kismencedei és emlővizsgálatot) ezen, valamint az ellenjavallatok és az alkalmazásra vonatkozó figyelmeztetéseken kell alapulnia. A kezelés alatt időszakos kontrollok javasoltak az adott nőbeteg esetében megfelelő gyakorisággal és jelleggel. Fel kell hívni a nők figyelmét arra, hogy az emlőben mely elváltozásokkal kell orvosukhoz vagy a gondozást végző egészségügyi szakemberhez fordulniuk. Megfelelő képalkotó eszközökkel, például mammográfiával végzett kivizsgálást kell elvégezni a jelenleg elfogadott szűrési gyakorlatnak megfelelően, az egyén klinikai szükségleteire szabottan.

A [gyógyszer fantázianeve] farmakokinetikai profilja azt mutatja, hogy a kezelés során az ösztadiol szisztémás felszívódása alakul ki olyan koncentrációban, amely átmenetileg meghaladja a posztmenopauzális szintet (lásd 5.2 pont). Ugyanakkor, mivel ez egy hormonpótló készítmény, az alábbiakat kell figyelembe venni:

Felügyeletet igénylő állapotok

Ha az alábbi állapotok valamelyike fennáll, korábban előfordult és/vagy a terhesség vagy korábbi hormonkezelés során súlyosbodott, a beteget szoros megfigyelés alatt kell tartani. Figyelembe kell venni, hogy ezek az állapotok visszatérhetnek vagy súlyosbodhatnak az ösztrogénkezelés alatt, különösen az alábbiak:

- Leiomióma (méh mióma) vagy endometriózis
- Tromboembóliás zavarok kockázati tényezői (lásd alább)
- Ösztrogén-dependens tumorok kockázati tényezői, például első fokú örökletes eltérés emlőrákra
- Hipertenzió
- Májbetegségek (például máj adenóma)
- Cukorbetegség vaszkuláris érintettséggel vagy anélkül
- Epekövesség
- Migrén vagy (súlyos) fejfájás
- Szisztémás lupusz eritematózus
- Endometriális hiperplázia a kórelőzményben (lásd alább)
- Epilepszia
- Asztma
- Otoszklerózis

A [gyógyszer fantázianeve] kezelés során minden egyes alkalmazás után a plazma ösztadiol szint a posztmenopauzális nőkre jellemző fiziológiás tartomány fölé emelkedik. Ezért biztonságossági okok miatt a kezelés maximális időtartama 4 hétre korlátozott. A lehetséges szisztémás hatások tekintetében éberség szükséges.

A [gyógyszer fantázianeve] nem alkalmazható azoknál a betegeknél, akik szisztémás hormonpótló kezelésben részesülnek.

A kezelés azonnali leállításának indokai

Fel kell függeszteni a kezelést, ha ellenjavallat merül fel, továbbá az alábbi helyzetekben:

- Sárgaság vagy a májfunkció romlása
- Jelentős vérnyomás-emelkedés
- Újonnan fellépő migrén típusú fejfájás
- Terhesség

Endometriális hiperplázia és karcinóma

A [gyógyszer fantázianeve] kezelés elkezdése előtt az endometrium hiperstimulációjának, illetve malignitásának kizárása céljából különös gondossággal kell kivizsgálni azokat az ép méhvel rendelkező nőket, akiknél ismeretlen eredetű, kóros vérzés lép fel, illetve akiket korábban nem ellensúlyozott ösztrogénnel kezeltek.

Ép méhvel rendelkező nőknél növekszik az endometriális hiperplázia és karcinóma kockázata, ha az ösztrogéneket önmagukban, hosszabb ideig alkalmazzák. Az endometriális rák kockázatának jelentett növekedése a szisztémás ösztrogén monoterápiával kezelt esetén a kezelés időtartamának és az ösztrogén dózisának függvényében 2-12-szeres a nem kezeltékhez képest. A kezelés leállítását követően a kockázat legalább 10 évig magasabb marad.

A helyileg, vaginálisan alkalmazott ösztrogén hosszú távú (több mint egy év) vagy ismételt használata esetén az endometriális biztonságosság bizonytalan. Ezért a 4 hetes [gyógyszer fantázianeve] kezelés ismétlése előtt felül kell vizsgálni a kezelést, különös figyelemmel az endometriális hiperplázia vagy karcinóma tüneteire.

Ha a kezelés alatt bármikor vérzés vagy pecsételés jelentkezik, annak okát ki kell vizsgálni, amely magában foglalhatja az endometriális malignitás kizárását szolgáló endometrium biopsziát is.

Fel kell hívni a nők figyelmét, hogy forduljanak kezelőorvosukhoz, ha a [gyógyszer fantázianeve] kezelés során vérzés vagy pecsételés lép fel.

A nem ellensúlyozott ösztrogén stimuláció az endometriózis reziduális gócainak premalignus vagy malignus transzformációját okozhatja. Ezért óvatosság indokolt, ha ezt a készítményt olyan nőknél alkalmazzák, akiknél endometriózis miatt méheltávolítást végeztek, különösen akkor, ha ismert, hogy reziduális endometriózisuk van.

A kockázatra vonatkozó becsléseket a szisztémás expozícióból (hormonpótló kezelés) vezették le, és nem ismert, hogy ezek hogyan alkalmazhatók a helyi kezelésre.

Emlőrák

Az átfogó bizonyítékok az emlőrák fokozott kockázatára utalnak a kombinált ösztrogén-progesztagén, és valószínűleg a csak ösztrogént tartalmazó hormonpótló kezelést kapó nőknél, amely függ a hormonpótló kezelés időtartamától.

A WHI vizsgálat nem igazolta az emlőrák fokozott kockázatát a csak ösztrogén hormonpótló terápiát alkalmazó, méheltávolításon átesett nőknél. A megfigyeléses vizsgálatok többségében kismértékű növekedésről számoltak be az emlőrák felfedezésének kockázatát illetően, amely lényegesen alacsonyabb volt, mint az ösztrogén-progesztagén kombinációt alkalmazóknál.

A többlet kockázat néhány éves alkalmazás után válik nyilvánvalóvá, azonban a kezelés leállítását követően néhány (legfeljebb öt) éven belül visszatér a kiindulási értékre.

Az emlőrák kockázata és a helyi, vaginális ösztrogénkezelés közötti kapcsolat bizonytalan.

A hormonpótló kezelés, különösen a kombinált ösztrogén-progesztagén kezelés, fokozza a mammográfiás felvételek denzitását, ami kedvezőtlenül befolyásolhatja az emlőrák radiológiai diagnózist.

A kockázatra vonatkozó becsléseket a szisztémás expozícióból (hormonpótló kezelés) vezették le, és nem ismert, hogy ezek hogyan alkalmazhatók a helyi kezelésre.

Petefészekrák

A petefészekrák sokkal ritkább, mint az emlőrák. A csak ösztrogén hormonpótló készítmények hosszú távú (legalább 5-10 éves) alkalmazását a petefészekrák jelzetten emelkedett kockázatával hozták összefüggésbe. Néhány vizsgálat, például a WHI vizsgálat, arra utal, hogy a kombinált hormonpótló kezelés hosszú távú alkalmazása hasonló vagy valamelyest alacsonyabb kockázatot jelenthet (lásd 4.8 pont).

A petefészekrák kockázata és a helyi, vaginális ösztrogénkezelés közötti kapcsolat bizonytalan.

A kockázatra vonatkozó becsléseket a szisztémás expozícióból (hormonpótló kezelés) vezették le, és nem ismert, hogy ezek hogyan alkalmazhatók a helyi kezelésre.

Vénás tromboembólia

A hormonpótló kezelés 1,3-3-szoros kockázatot jelent a vénás tromboembólia (VTE), azaz mélyvénás trombózis vagy tüdőembólia kialakulására. Egy ilyen esemény nagyobb valószínűséggel jelentkezik a hormonpótló kezelés első évében, mint később.

Ismert trombofiliás állapot esetén a VTE kockázata fokozott, és a hormonpótló kezelés növelheti ezt a kockázatot. Ezért ezeknél a betegeknél a hormonpótló kezelés ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A VTE általánosan ismert kockázati tényezői közé tartozik az ösztrogének alkalmazása, az idősebb életkor, a komolyabb műtéti beavatkozás, a tartós immobilizáció, a túlsúly ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), a terhesség/gyermekágyi időszak, a szisztémás lupusz eritematózus (SLE) és a rák. Nincs egyetértés a varikózus vénák lehetséges szerepéről a VTE vonatkozásában.

A vénás tromboembólia kockázata és a helyi, vaginális ösztrogénkezelés közötti kapcsolat bizonytalan.

Mint minden posztoperatív beteg esetében, profilaktikus intézkedéseket kell megfontolni a műtét után kialakuló VTE megelőzése céljából. Ha elektív műtét után tartós immobilizáció várható, a hormonpótló kezelést javasolt 4-6 héttel korábban felfüggeszteni. A kezelést csak a nőbeteg komplett mobilizációja után lehet újrakezdeni.

A személyes kórelőzményből hiányzó VTE, de elsőfokú rokonnál, fiatal életkorban kialakuló trombózis esetén felkínálható a szűrővizsgálat, annak korlátait illető, gondos felvilágosítást követően (csupán a trombofiliás defektusok egy részét lehet szűréssel azonosítani).

Ha olyan trombofiliás defektust azonosítanak, amely a családtagokban trombózisként jelenik meg, vagy ha a defektus „súlyos” (például antitrombin, protein S vagy protein C hiány, illetve a defektusok kombinációja), a hormonpótló kezelés ellenjavallt.

Folyamatban lévő, tartós antikoaguláns kezelés esetén a hormonpótló kezelés előnyeinek és kockázatainak gondos mérlegelése szükséges.

Ha VTE alakul ki a kezelés megkezdése után, a gyógyszert fel kell függeszteni. Fel kell hívni a betegek figyelmét, hogy azonnal forduljanak kezelőorvosukhoz, ha valamely lehetséges tromboembóliás tünet (például az egyik láb fájdalmas duzzanata, hirtelen mellkasi fájdalom, nehézlégzés) jelentkezik.

A kockázatra vonatkozó becsléseket a szisztémás expozícióból (hormonpótló kezelés) vezették le, és nem ismert, hogy ezek hogyan alkalmazhatók a helyi kezelésre.

Koszorúér-betegség

Randomizált, kontrollált vizsgálatokból a miokardiális infarktussal szembeni védelemre vonatkozóan nem áll rendelkezésre bizonyíték fennálló koszorúér-betegségben vagy annak hiánya esetén olyan nőknél, akik kombinált ösztrogén-progesztagén vagy csak ösztrogén kezelést kaptak.

A randomizált, kontrollált adatok nem igazolták a koszorúér-betegség fokozott kockázatát csak ösztrogén terápiát alkalmazó, méheltávolításon átesett nőknél.

A kockázatra vonatkozó becsléseket a szisztémás expozícióból (hormonpótló kezelés) vezették le, és nem ismert, hogy ezek hogyan alkalmazhatók a helyi kezelésre.

Iszkémiás stroke

A kombinált ösztrogén-progesztagén és csak ösztrogén kezelés az iszkémiás stroke akár másfélszer magasabb kockázatával társul. A relatív kockázat nem változik az életkorral vagy a menopauza óta eltelt idővel. Ugyanakkor, mivel a stroke alapkockázata erősen életkorfüggő, a stroke általános kockázata a hormonpótló kezelésben részesülő nőknél növekszik az életkorral.

Az iszkémiás stroke kockázata és az alacsony dózisú vaginális ösztrogén kezelés közötti kapcsolat bizonytalan.

A kockázatra vonatkozó becsléseket a szisztémás expozícióból (hormonpótló kezelés) vezették le, és nem ismert, hogy ezek hogyan alkalmazhatók a helyi kezelésre.

Egyéb állapotok

Az ösztrogének folyadékviSSzatartást okozhatnak, ezért a kardiális vagy renális funkciózavarban szenvedő betegek gondos felügyeletet igényelnek.

A fennálló hipertrigliceridémiát mutató nőket szorosan figyelemmel kell kísérni az ösztrogénpótló vagy hormonpótló kezelés során, mivel ilyenkor ritka esetekben a plazma trigliceridszint nagyfokú növekedése által kiváltott hasnyálmirigy-gyulladásról számoltak be ösztrogén kezelés esetén.

A fennálló hipertrigliceridémia és az alacsony dózisú vaginális ösztrogén kezelés közötti kapcsolat ismeretlen.

Az ösztrogének növelik a tiroxin-kötő globulin (TBG) mennyiségét, ami az össz keringő pajzsmirigyhormon szintjének növekedéséhez vezet (fehérjéhez kötött jód [PBI], T4 szint [oszlop- vagy *radio-immunoassay* révén] vagy T3 szint [*radio-immunoassay* révén] mérésével). A T3 rezin felvétel csökken, ami a magasabb TBG-t tükrözi. A szabad T4 és szabad T3 koncentrációk változatlanok. Más kötőfehérjék, például a kortikoid-kötő globulin (CBG) és a nemihormon-kötő globulin (SHBG) szintje is emelkedhet a szérumban, ami ennek megfelelően a keringő kortikoszteroidok, illetve nemi szteroidok szintjének növekedéséhez vezet. A szabad vagy biológiailag aktív hormon koncentrációk nem változnak. Egyéb plazmafehérjék szintje is növekedhet (angiotenzin/renin szubsztrát, alfa-1-antitripszin, cöruoplazmin).

A hormonpótló kezelés nem javítja a kognitív funkciót. A WHI vizsgálatból származó egyes bizonyítékok a valószínű demencia fokozott kockázatára utalnak azoknál a nőknél, akik 65 éves életkor felett kezdenek alkalmazni folyamatos, kombinált vagy csak ösztrogén hormonpótló kezelést.

A [gyógyszer fantázianeve]-ban/-ben is található hormonális hatóanyagok alkalmazása után ritkán benignus, még ritkábban malignus májdaganatokat figyeltek meg, amelyek izolált esetekben életveszélyes hasúri vérzést okoznak. Ha súlyos felhasi panaszok, megnagyobbodott máj vagy hasúri vérzés jelei jelentkeznek, a differenciáldiagnózis során mérlegelni kell a májdaganat lehetőségét is.

Megjegyzés:

Az intravaginális applikátor kismértékű, helyi sérülést okozhat, különösen súlyos vaginális atrófia esetén.

A partnernél kialakuló esetleges nemkívánatos hatások elkerülése érdekében a [gyógyszer fantázianeve] nem alkalmazható közvetlenül a szexuális aktus előtt vagy síkosítóként.

A [gyógyszer fantázianeve] latex termékekkel (például óvszer, pesszárium) való együttes alkalmazása csökkentheti ezeknek a termékeknek a működőképességét, és így azok megbízhatóságát, mivel a [gyógyszer fantázianeve] segédanyagokat (egyéb alkotóelemeket, különösen sztearátokat) tartalmaz.

A cetil-sztearil-alkohol helyi bőrirritációt okozhat (például kontakt dermatitist).

4.5 pont Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

[Minden jelenlegi szöveget törölni kell ebből a pontból, és az alábbi szöveggel kell helyettesíteni]

A [gyógyszer fantázianeve] kölcsönhatásait egyéb gyógyszerekkel nem vizsgálták.

Ugyanakkor az ösztrogének metabolizmusa fokozódhat olyan anyagok együttes alkalmazása révén, amelyek ismertén indukálják a gyógyszer-metabolizmusban részt vevő enzimeket, különösen a citokróm P450 enzimeket, mint például az antikonvulzív szerek (például fenobarbitál, fenitoin, karbamazepin) és az antimikrobiális szerek (például rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

A ritonavir és a nelfinavir, bár erős inhibitorokként ismertek, ezzel szemben indukciós tulajdonságokat mutatnak, ha szteroid hormonokkal együtt alkalmazzák azokat. A közönséges orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó gyógynövénykészítmények fokozhatják az ösztrogének metabolizmusát.

Klinikailag az ösztrogének fokozott metabolizmusa csökkent hatást és a méh vérzési profiljának változását eredményezheti.

4.6 pont Termékenység, terhesség és szoptatás

[Az alábbi szöveget kell beilleszteni ebbe a pontba, és a meglévő szöveget törölni kell]

Terhesség

A [gyógyszer fantázianeve] nem javallott terhességben. Amennyiben a [gyógyszer fantázianeve] kezelés során terhesség jön létre, a kezelést azonnal fel kell függeszteni. A véletlen magzati ösztrogén expozícióval kapcsolatosan a legtöbb eddigi epidemiológiai vizsgálat eredményei nem jeleznek teratogén vagy fototoxikus hatást.

Szoptatás

A [gyógyszer fantázianeve] nem alkalmazható a szoptatás alatt.

4.7 pont A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

[Az alábbi szöveget kell beilleszteni ebbe a pontba, és a meglévő szöveget törölni kell]

A [gyógyszer fantázianeve] valószínűleg nincs hatással az éberségre vagy a koordinációra.

4.8 pont Nemkívánatos hatások, mellékhatások

[Az alábbi szöveget kell beilleszteni ebbe a pontba, és a meglévő szöveget törölni kell]

Forgalomba hozatal után tapasztalat

A [gyógyszer fantázianeve]-val/-vel kapcsolatosan az alábbi nemkívánatos hatásokról számoltak be:

Szervrendszer (MedDRA)	Nem gyakori ($\geq 1/1\ 000$ - $< 1/100$)	Nagyon ritka ($< 1/10\ 000$)
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Átmeneti, enyhe, helyi irritáció (például viszketés, égés). Enyhe váladékozás	Túlérzékenységi bőrreakció (allergiás kontakt ekcéma)

Az alábbi mellékhatások szájon át adott és/vagy transzdermális ösztrogén kezeléssel kapcsolatosak (osztály hatások):

Szervrendszer	Gyakori $\geq 1/100$ - $< 1/10$ ($\geq 1\%$ és $< 10\%$)	Nem gyakori $> 1/1000$ - $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ és $< 1\%$)
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések		Vaginitisz, ideértve a vaginális kandidiázist
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység
Pszichiátriai kórképek	Depresszió	Libidóváltozások, hangulatzavarok
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Szédülés, fejfájás, migrén, szorongás
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Kontaktlencse intolerancia
Érbetegségek és tünetek		Vénás trombózis, tüdőembólia

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Hányinger, puffadás, hasi fájdalom
Máj és epebetegségek, illetve tünetek		Epehólyag betegség
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopécia	Kloazma/melazma, hirsutizmus, viszketés, bőrkéreg
A csont és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Ízületi fájdalom, lábgörcsök	
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Kóros méhvérvzés (áttörő vérzés/pecsételés), emlőfájdalom, emlőérzékenység, emlőnagyobbodás, emlőváladékozás, <i>leukorrhoea</i>	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Ödéma
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Testsúlyváltozások (növekedés vagy csökkenés), emelkedett triglicerid szint	

Emlőrák kockázat

A kockázatra vonatkozó becsléseket a szisztémás expozícióból vezették le, és nem ismert, hogy ezek hogyan alkalmazhatók a helyi kezelésekre.

- Több mint 5 évig kombinált ösztrogén-progesztagén kezelést alkalmazó nőknél akár kétszeres kockázatról számoltak be az emlőrák kialakulását illetően.
- A csak ösztrogén kezelést alkalmazók fokozott kockázata jelentősen alacsonyabb, mint az ösztrogén-progesztagén kombináció esetén.
- A kockázat szintje függ az alkalmazás időtartamától (lásd 4.4 pont).
- A legnagyobb randomizált, placebo-kontrollált vizsgálat (WHI vizsgálat) és a legnagyobb epidemiológiai vizsgálat (MWS) eredményeit mutatták be.

Million Women Study (Millió nő vizsgálat) - Az emlőrák becsült járulékos kockázata 5 éves alkalmazás után

Életkor tartomány (év)	Többlet esetek száma 1000 hormonpótló kezelést alkalmazó nőre vetítve 5 éves időtartam alatt*	Kockázat arány	Többlet esetek száma 1000 hormonpótló kezelést alkalmazó nőre vetítve 5 év alatt (95% CI)
		Csak ösztrogén hormonpótló kezelés	
50 – 65	9 – 12	1,2	1 – 2 (0 – 3)
		Kombinált ösztrogén-progesztagén	
50 – 65	9 – 12	1,7	6 (5 – 7)
* A fejlett országokban tapasztalható kiindulási incidenciához képest. # Átfogó kockázati arány. A kockázati arány nem állandó, hanem növekedik az alkalmazás időtartamának növekedésével. Megjegyzés: Mivel az emlőrák háttér incidenciája eltér az egyes EU országokban, a többlet emlőrákos esetek száma is arányosan változni fog.			

USA WHI vizsgálatok - Az emlőrák járulékos kockázata 5 éves alkalmazás után

Életkor tartomány (év)	Incidencia 1000 nőre vetítve a placebo karon 5 éves időtartam alatt*	Kockázati arány és 95% CI	Többlet esetek száma 1000 hormonpótló kezelést alkalmazó nőre vetítve 5 év alatt (95% CI)
		CEE csak ösztrogén	
50 – 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
		CEE+MPA ösztrogén & progesztagén ^{\$}	
50 – 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

* WHI vizsgálat méheltávolításon átesett nőkkel, akik nem mutattak fokozott emlőrák kockázatot.

\$ Ha az elemzést a vizsgálat előtt hormonpótló kezelést nem alkalmazó nőkre korlátozták, a kezelés első 5 éve alatt nem volt nyilvánvaló kockázatfokozódás: 5 év elteltével a kockázat magasabb volt, mint a nem kezeltéknél.

Endometriális hiperplázia és karcinóma

Ép méhvel rendelkező nők esetében az endometriális hiperplázia és karcinóma kockázata növekszik, ha az ösztrogéneket önmagukban, hosszabb ideig alkalmazzák. Lásd 4.2 és 4.4 pont.

Petefészekrák

A kockázatra vonatkozó becsléseket a szisztémás expozícióból vezették le, és nem ismert, hogy ezek hogyan alkalmazhatók a helyi kezelésekre.

A csak ösztrogén és a kombinált ösztrogén-progesztagén hormonpótló kezelés hosszú távú alkalmazását a petefészekrák jelzetten fokozott kockázatával hozták összefüggésbe. A Million Women Study-ban az 5 éves hormonpótló kezelés 2 500 kezelt nőre 1 többlet esetet eredményezett.

Vénás tromboembólia kockázata

A kockázatra vonatkozó becsléseket a szisztémás expozícióból vezették le, és nem ismert, hogy ezek hogyan alkalmazhatók a helyi kezelésekre.

A hormonpótló kezelés 1,3-3-szoros relatív kockázatot jelent a vénás tromboembólia (VTE), azaz mélyvénás trombózis vagy tüdőembólia kialakulására. Egy ilyen esemény nagyobb valószínűséggel jelentkezik a hormonpótló kezelés első évében (lásd 4.4 pont). A WHI vizsgálatok eredményeit az alábbiakban ismertetjük:

WHI vizsgálatok - A VTE járulékos kockázata 5 éves alkalmazás után

Életkor tartomány (év)	Incidencia 1000 nőre vetítve a placebo karon 5 év alatt	Kockázati arány és 95% CI	Többlet esetek száma 1000 kezelt nőre vetítve
------------------------	---	---------------------------	---

Csak ösztrogén szájon át adva*			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Kombinált ösztrogén-progesztagén szájon át adva			
50 – 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1-13)

*Méheltávolításon átesett nőkkel végzett vizsgálat

Koszorúér-betegség kockázata

A kockázatra vonatkozó becsléseket a szisztémás expozícióból vezették le, és nem ismert, hogy ezek hogyan alkalmazhatók a helyi kezelésekre.

A koszorúér-betegség kockázata jelzetten emelkedett a kombinált ösztrogén-progesztagén hormonpótló kezelést alkalmazó, 60 év feletti nőknél (lásd 4.4 pont).

Iszkémiás stroke kockázata

A kockázatra vonatkozó becsléseket a szisztémás expozícióból vezették le, és nem ismert, hogy ezek hogyan alkalmazhatók a helyi kezelésekre.

A csak ösztrogén és ösztrogén-progesztagén kezelés az iszkémiás stroke akár másfélszer magasabb relatív kockázatával társul. A vérzéses stroke kockázata nem növekszik a hormonpótló kezelés alkalmazása alatt.

A relatív kockázat nem függ az életkortól vagy az alkalmazás időtartamától, azonban mivel a stroke kiindulási kockázata erősen életkorfüggő, a stroke általános kockázata a hormonpótló kezelésben részesülő nőknél növekszik az életkorral, lásd a 4.4 pontot.

WHI vizsgálatok - Az iszkémiás stroke* járulékos kockázata 5 éves alkalmazás után

Életkor tartomány (év)	Incidencia 1000 nőre vetítve a placebo karon 5 év alatt	Kockázati arány és 95% CI	Többlet esetek száma 1000 kezelést alkalmazó nőre vetítve 5 év alatt
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

* Nem tettek különbséget az iszkémiás és vérzéses stroke között.

Egyéb szövődményekről is beszámoltak az ösztrogén/progesztagén kezelés kapcsán. A kockázatra vonatkozó becsléseket a szisztémás expozícióból vezették le, és nem ismert, hogy ezek hogyan alkalmazhatók a helyi kezelésekre:

- A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei: eritéma multiforme, eritéma nodózum, vaszkuláris purpura
- Valószínű demencia 65 éves kor felett (lásd 4.4 pont)
- Epehólyag betegség

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül*.

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

4.9 pont Túlادagolás

[Az alábbi szöveget kell beilleszteni ebbe a pontba. A meglévő szöveget törölni kell.]

A [gyógyszer fantázianeve] nagy mennyiségének véletlen vagy szándékos alkalmazását követően nemkívánatos hatások – például gasztrointesztinális panaszok, hányinger stb. – jelentkezhetnek. A kezelés tüneti.

5.1 pont Farmakodinámiás tulajdonságok

[...]

[Az alábbi szöveget törölni kell ebből a pontból]

A [gyógyszer fantázianeve] hatóanyaga természetes nemi hormon, a 17 β -ösztradiol 0,01 % koncentrációban. Az ösztradiol a legfontosabb intracellulárisan hatékony természetes ösztrogén. A reprodukciós idő során a tipikus hormonhatáson kívül az ösztradiol jellegzetes hatást fejt ki a bőrre. Az ösztradiol $\geq 0,01$ %-os koncentrációban lokálisan vagy szisztémásan alkalmazva kitágítja a kapilláris ereket és fokozza az általános keringést. Az ösztrogén stimulálja a hámszövet sejteinek proliferációját a genitális és a külső húgyúti területen, és fokozza a bőr kollagén szintézisét.

Más szteroid hormonokkal együtt az ösztradiol specifikus receptorok révén közvetlen hatást fejt ki a genetikai kódra (DNS). Ezen az úton az ösztradiol hatást fejt ki a transzkripcióra (RNS szintézis) és serkenti a speciális proteinek szintézisét. Továbbá az ösztradiolnak gyors, nem genomi hatásai is vannak (szignál transzdukció).

[Az alábbi szöveget kell beilleszteni ebbe a pontba]

A hatóanyag, a szintetikus 17β -ösztradiol kémiai és biológiai megegyezik az endogén humán ösztradiollal.

Az endogén 17β -ösztradiol indukálja és tartja fenn az elsődleges és másodlagos női nemi jellegeket. A 17β -ösztradiol biológiai hatása számos specifikus ösztrogén receptoron keresztül valósul meg. A szteroid-receptor komplex a sejtek DNS-éhez kötődik, és specifikus fehérjék szintézisét indukálja.

A vaginális hámborítás maturációja az ösztrogénektől függ. Az ösztrogének növelik a felszínes és intermedier sejtek számát, és csökkentik a bazális sejtek számát a hüvelykenetben.

Az ösztrogének a normális tartományban (4,5) tartják a vaginális pH-t, ami erősíti a normál bakteriális flórát.

5.2 pont Farmakokinetikai tulajdonságok

[Az alábbi szöveget kell beilleszteni ebbe a pontba. A meglévő szöveget törölni kell.]

Vaginális alkalmazás esetén az ösztradiol felszívódik a vaginális hámborításról, és olyan koncentrációban jut be a véráramba, amely átmenetileg meghaladja a posztmenopauzális tartományt.

Egyszeri dózisú, 2 g [gyógyszer fantázianeve] alkalmazását követően, amely 200 μg ösztradiolnak felel meg, az alábbi értékeket határozták meg: $\text{AUC}_{0-\infty} = 887,5 \text{ pg/ml}\cdot\text{h}$; $\text{AUC}_{0-t_z} = 799,5 \text{ pg/ml}\cdot\text{h}$; $C_{\delta_{\max}} = 86,2 \text{ pg/ml}$. Az ösztradiol geometrikus átlag felezési ideje 5,05 óra volt, nagymértékű egyének közötti variabilitással. Egy másik vizsgálatban az átlagos ösztradiol szérumszint kiinduláskor és a 31. napon (vagyis körülbelül 36 órával a vizsgálati gyógyszer 29. napon történt alkalmazása után) 6,4 pg/ml , illetve 15,1 pg/ml volt a [gyógyszer fantázianeve] csoportban, valamint 4,4 pg/ml , illetve 6,2 pg/ml a placebo csoportban.

A májban és a bélrendszerben az ösztradiol gyorsan ösztroinná, majd ösztriollá alakul át. Az ösztradiol átalakulása ösztriollá irreverzibilis. Az ösztriol több mint 95%-a a vizelettel ürül ki, főként glükuronidok formájában.

5.3 pont A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

[Az alábbi szöveget kell beilleszteni ebbe a pontba. A meglévő szöveget törölni kell.]

A 17β -ösztradiol egy jól ismert hatóanyag. A nemklinikai vizsgálatok nem nyújtottak további adatokat a klinikai biztonságosság kapcsán azokon felül, amelyek már szerepelnek az alkalmazási előírás egyéb pontjaiban.

6.5 pont Csomagolás típusa és kiszerelése

[Az alábbi szöveget törölni kell ebből a pontból]

[...] és a bőrön történő alkalmazás a külső genitális régióban.

II. Betegtájékoztató

[A meglévő kísérőiratokat módosítani kell (szükség szerint a szöveg beillesztése, cseréje vagy törlése), hogy megfeleljenek az alábbi, megegyezés szerinti szövegezésnek]

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A [gyógyszer fantázianeve] ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

[Az alábbi szöveget törölni kell ebből a pontból.]

A [gyógyszer fantázianeve] egy ösztadiol tartalmú krém hüvelyi alkalmazásra.

A [gyógyszer fantázianeve] alkalmazható:

a hüvely és a szeméremtest atrófiás betegségeinek kezelésére, amelyek az ösztrogén hiánya miatt alakulnak ki, mint például atrófiás hüvelygyulladás, közösülés során jelentkező problémák, hüvelyszűkület, szeméremtest atrófia égő érzéssel és viszketéssel.

[Az alábbi szöveget kell beilleszteni ebbe a pontba.]

A [gyógyszer fantázianeve] egy krém hüvelyi alkalmazásra, amely ösztadiolt tartalmaz.

- Az ösztadiol egy női nemi hormon.
- Az úgynevezett ösztrogének csoportjába tartozik.
- Pontosan megegyezik a nők petefészkeiben termelt ösztadiollal.

A [gyógyszer fantázianeve] az úgynevezett helyi hormonpótló kezelések gyógyszercsoportba tartozik.

A hüvelyben jelentkező menopauzális tünetek, például szárazság vagy irritáció enyhítésére alkalmazzák. Orvosi kifejezéssel ez „vaginális atrófia” néven ismert. A szervezetben az ösztrogén szintjének csökkenése okozza. Ez természetes a menopauza után.

A [gyógyszer fantázianeve] azáltal hat, hogy pótolja az ösztrogént, amely normálisan a nők petefészkeiben termelődik. A hüvelybe kell felhelyezni, így a hormon ott szabadul fel, ahol szükség van rá. Ez enyhítheti a hüvelyi kellemetlenségeket.

2. Tudnivalók a [gyógyszer fantázianeve] alkalmazása előtt

[A jelenlegi szöveget törölni kell ebből a pontból, és az alábbi szöveggel kell helyettesíteni.]

A [gyógyszer fantázianeve] kezelés során minden egyes alkalmazás után a plazma ösztadiol szint átmenetileg a posztmenopauzális nőkre jellemző fiziológiás tartomány fölé emelkedik. Ezért biztonságossági okok miatt ne használja a [gyógyszer fantázianeve]-t 4 hétnél hosszabb ideig.

Ne alkalmazza a [gyógyszer fantázianeve]-t, ha egyéb hormonpótló készítményeket, például ösztrogén tablettákat, tapaszt vagy gélt használ a hőhullámok kezelésére vagy a csonttritus megelözésére!

Orvosi kórelőzmény és rendszeres ellenőrzések

A hormonpótló kezelés alkalmazása olyan kockázatokkal jár, amelyeket mérlegelni kell annak eldöntésekor, hogy megkezdje-e a [gyógyszer fantázianeve] alkalmazását vagy folytassa-e azt.

Mielőtt elkezd (vagy újrakezd) a hormonpótló kezelést, kezelőorvosa ki fogja kérdezni Önt a saját és családja orvosi kórelőzményéről. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy fizikális vizsgálatot végez. Ebbe beletartozhat az emlők vizsgálata és/vagy belsőleges vizsgálat, ha szükséges.

Vegyen részt rendszeres emlőszűrésen a kezelőorvosa javaslata szerint!

Ne alkalmazza a [gyógyszer fantázianeve]-t:

- ha Ön **allergiás** (túlérzékeny) az **ösztradiolra** vagy a [gyógyszer fantázianeve] bármely egyéb összetevőjére (lásd 6. pont További információk)
- ha Önnek jelenleg vagy korábban **emlőrákja** van/volt, vagy annak gyanúja áll fenn
- ha Önnek jelenleg vagy korábban **olyan rákos megbetegedése van/volt, amely érzékeny az ösztrogénekre**, például a méh hámborításának (endometrium) rákja, vagy annak gyanúja áll fenn
- ha **ismeretlen eredetű hüvelyi vérzést** tapasztal
- ha Önnél a **méh hámborításának túlzott vastagodása** (endometriális hiperplázia) áll fenn, amelyet nem kezelnek
- ha Önnél jelenleg vagy korábban **vérrög alakult ki egy vénában** (trombózis), például a lábakban (mélyvénás trombózis) vagy a tüdőben (tüdőembólia)
- ha Önnek **véralvadási zavara** van (például protein C, protein S vagy antitrombin hiány)
- ha Önnek jelenleg vagy korábban artériás vérrög által okozott betegsége van/volt, például **szívinfarktus, stroke** vagy **angina**
- ha Önnek jelenleg vagy korábban **májbetegsége** van/volt, és a májfunkciós értékek nem tértek vissza a normális szintre
- ha Önnek ritka vérbetegsége, úgynevezett „**porfíriája**“ van, amely öröklődik a családban.

Ha a fenti állapotok valamelyike a [gyógyszer fantázianeve] alkalmazása alatt jelentkezik először, azonnal hagyja abba a használatot, és késedelem nélkül forduljon kezelőorvosához!

A [gyógyszer fantázianeve] fokozott elővigyázatossággal alkalmazható:

A kezelés elkezdése előtt tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi problémák jelenleg fennállnak vagy korábban fennálltak Önnél! Ebben az esetben gyakrabban kell jelentkeznie kezelőorvosánál ellenőrzésre. A [gyógyszer fantázianeve] rövid távú (4 hetes), helyi kezelésre szolgál a hüvelyben, és a vérbe történő felszívódás kisebb mértékű. Ezért kevésbé valószínű, hogy az alább említett állapotok súlyosbodnak vagy visszatérnek a [gyógyszer fantázianeve] kezelés során.

- Asztma
- Epilepszia
- Cukorbetegség
- Epekövesség

- Magas vérnyomás
- Migrén vagy súlyos fejfájás
- Májbetegség, például jóindulatú májdaganat
- A méh hámborításának növekedése a méhen kívül (endometriózis), vagy a kórelőzményben a méh hámborításának túlzott növekedése (endometriális hiperplázia)
- A dobhártyát és a hallást érintő betegség (otoszklerózis)
- Az immunrendszer olyan betegsége, amely a szervezet számos szervét érinti (szisztémás lupusz eritematózus, SLE)
- Ösztrogén-függő rák kialakulásának magasabb kockázata (például emlőrákos édesanya, lánytestvér vagy nagyanya)
- Vértörögök kialakulásának magasabb kockázata (lásd „Vértörögök a vénában (trombózis)”)
- Miómák a méhben
- Nagyon magas zsírszint a vérben (trigliceridek)
- Folyadékviisszatartás szív- vagy vesebetegség miatt

Ne alkalmazza a [gyógyszer fantázianeve]-t, ha egyéb hormonpótló készítményeket, például ösztrogén tablettákat, tapaszt vagy gélt használ a hőhullámok kezelésére vagy a csonttrikulás megelőzésére!

Hagyja abba a [gyógyszer fantázianeve] alkalmazását, és azonnal forduljon orvoshoz:

Ha az alábbiak bármelyikét észleli a hormonpótló kezelés alatt:

- Migrénszerű fejfájás, amely először fordul elő
- A bőr vagy a szemfehérje besárgulása (sárgaság). Ezek májbetegséget jelezhetnek
- A vérnyomás nagymértékű emelkedése (tünetei fejfájás, fáradtság, szédülés lehetnek)
- Bármely, a „Ne alkalmazza a [gyógyszer fantázianeve]-t” pontban szereplő állapot

Ha teherbe esik

Ha vértörög jeleit észleli, mint például:

- a lábak fájdalmas duzzanata és vörössége
- hirtelen mellkasi fájdalom
- légzési nehézség

További információért olvassa el a „Vértörögök a vénában (trombózis)” pontot!

Az alábbi kockázatok azokra a nem helyileg alkalmazott hormonpótló gyógyszerekre vonatkoznak, amelyek hatóanyaga bekerül a vérkeringésbe. Nem ismert, hogy ezek a kockázatok hogyan vonatkoznak a helyileg alkalmazott kezelésekre, mint amilyen a [gyógyszer fantázianeve] is.

Hormonpótló kezelés és rák

A méh hámborításának túlzott vastagodása (endometriális hiperplázia) és a méh hámborításának rákja (endometriális karcinóma)

A csak ösztrogén hormonpótló tabletták hosszan tartó szedése növelheti annak kockázatát, hogy a méh hámborításában (az endometriumban) rákos megbetegedés alakul ki. Bizonytalan, hogy a hüvelyben, helyileg alkalmazott ösztrogén készítmények hosszú távú (több mint egy évig tartó) vagy ismételt alkalmazása hasonló kockázatot jelent-e.

Ha **áttörő vérzés vagy pecsételés** jelentkezik Önnél, általában nincs ok aggodalomra, azonban jelentkezzen be kezelőorvosához egy vizsgálatra! Ez ugyanis annak jele lehet, hogy az endometrium megvastagodott.

Emlőrák

A bizonyítékok arra utalnak, hogy az emlőrák kockázata fokozott a kombinált ösztrogén-progesztagén, és valószínűleg a csak ösztrogént tartalmazó hormonpótló kezelés alkalmazása esetén. A többlet kockázat attól függ, hogy Ön mennyi ideig alkalmazza a hormonpótló kezelést. A többlet kockázat néhány éven belül válik nyilvánvalóvá. Ugyanakkor a kezelés abbahagyása után néhány éven (legfeljebb 5 éven) belül visszatér a normális szintre.

Azoknál a nőknél, akik méheltávolításon estek át, és csak ösztrogén hormonpótló kezelést kapnak 5 évig, az emlőrák kockázata alig vagy egyáltalán nem emelkedik.

Összehasonlítás

A hormonpótló kezelést nem kapó, 50-79 év közötti nőknél 1000-ből átlagosan 9-14 esetben diagnosztizálnak emlőrákot 5 év alatt. Az 5 évig ösztrogén-progesztagén hormonpótló kezelést kapó, 50-79 év közötti nőknél 1000-ből 13-20 eset fordul elő (vagyis 4-6 esettel több).

Emlőit rendszeresen vizsgálja meg! Forduljon kezelőorvosához, ha bármi változást észlel, mint például:

- a bőr behúzódása
- a mellbimbó megváltozása
- bármely látható vagy érezhető csomó

Petefészekrák

A petefészekrák ritka. Kis mértékben emelkedett petefészekrák kockázatról számoltak be azoknál a nőknél, akik legalább 5-10 évig kaptak hormonpótló kezelést.

A hormonpótló kezelést nem kapó, 50-69 év közötti nőknél 1000-ből átlagosan 2 esetben diagnosztizálnak petefészekrákot 5 év alatt. Az 5 évig hormonpótló kezelést kapó nőknél 1000-ből 2-3 eset fordul elő (vagyis legfeljebb 1 esettel több).

A hormonpótló kezelés hatása a szívre és a keringésre

Vérrögök a vénában (trombózis)

A vénás vérrögök kockázata körülbelül 1,3-3-szor magasabb a hormonpótló kezelést kapó nőknél, mint a kezelésben nem részesülők esetén, különösen az alkalmazás első évében.

A vérrögök súlyosak lehetnek, és ha egyikük elvándorol a tüdőbe, mellkasi fájdalmat, légszomjat, ájulást vagy akár halált is okozhat.

Ahogy idősebb lesz, illetve ha az alábbiak valamelyike igaz Önre, nagyobb a valószínűsége, hogy vérrög alakul ki a vénákban. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi helyzetek bármelyike vonatkozik Önre:

- nagy műtét, sérülés vagy betegség miatt hosszabb ideig nem tud járni
- erősen túlsúlyos ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$)
- valamilyen véralvadási problémája van, amely hosszú távú kezelést igényel egy olyan gyógyszerrel, amelyet a vérrögök kialakulásának megelőzésére alkalmaznak
- közeli családtagjai közül bárkinél vérrög jelentkezett a lábban, tüdőben vagy más szervben
- szisztémás lupusz eritematózusban (SLE) szenved
- rákos megbetegedésben szenved

A vérrög tünetei a „Hagyja abba a [gyógyszer fantázianeve] alkalmazását, és azonnal forduljon orvoshoz” pontban találhatók.

Összehasonlítás

Az 50-es éveikben járó nők esetében, akik nem kapnak hormonpótló kezelést, 5 év alatt 1000 közül átlagosan 4-7 esetben várható vérrög kialakulása egy vénában.

A több mint 5 évig ösztrogén-progesztagén hormonpótló kezelést kapó, 50-es éveikben járó nőknél 1000-ból 9-12 eset fordul elő (vagyis 5 esettel több).

A méheltávolításon átesett, több mint 5 évig csak ösztrogén hormonpótló kezelést kapó, 50-es éveikben járó nőknél 1000-ból 5-8 eset fordul elő (vagyis 1 esettel több).

Szívbetegség (szívinfarktus)

Nincs bizonyíték arra, hogy a hormonpótló kezelés megelőzné a szívinfarktot.

A 60 év feletti, ösztrogén-progesztagén hormonpótló kezelésben részesülő nőknél kis mértékben nagyobb valószínűséggel alakul ki szívbetegség, mint azoknál, akik nem kapnak ilyen kezelést.

A méheltávolításon átesett és csak ösztrogén kezelést kapó nők esetében a szívbetegség kialakulásának kockázata nem emelkedik.

Stroke

A stroke kockázata körülbelül másfélszer magasabb hormonpótló kezelés esetén, mint a kezelésben nem részesülőknél. A hormonpótló kezelés miatti többlet stroke esetek száma az életkorral növekszik.

Összehasonlítás

Az 50-es éveikben járó nők esetében, akik nem kapnak hormonpótló kezelést, 5 év alatt 1000 közül átlagosan 8 esetben várható stroke kialakulása. A hormonpótló kezelést kapó, 50-es éveikben járó nőknél 5 év alatt 1000-ból 11 eset fordul elő (vagyis 3 esettel több).

Egyéb állapotok

A hormonpótló kezelés nem előzi meg a memóriazavarokat. Egyes bizonyítékok a memóriazavar magasabb kockázatára utalnak azoknál a nőknél, akik 65 éves kor felett kezdik el a hormonpótló kezelést. Tanácsért forduljon kezelőorvosához!

Megjegyzés

A cetil-sztearil-alkohol helyi bőrirritációt okozhat (például kontakt dermatitist).

A partnerénél kialakuló esetleges nemkívánatos hatások elkerülése érdekében ne alkalmazza a [gyógyszer fantázianeve]-t közvetlenül a szexuális aktus előtt vagy síkosítóként!

Különös odafigyelést igényel, ha a [gyógyszer fantázianeve]-t latex termékekkel (például óvszer, pesszárium) alkalmazza együtt, mivel olyan segédanyagokat (egyéb alkotóelemeket, különösen sztearátokat) tartalmaz, amelyek csökkenthetik ezeknek a termékeknek a működőképességét, és így azok megbízhatóságát.

Ha hüvelyének bőre nagyon sérülékeny, legyen óvatos az applikátor hüvelybe történő bevezetésénél!

A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek

A [gyógyszer fantázianeve] egyéb gyógyszerekkel való kölcsönhatásait nem vizsgálták.

Terhesség és szoptatás

A [gyógyszer fantázianeve] kizárólag menopauzán átesett nőknél történő alkalmazásra szolgál. Ha Ön teherbe esik, hagyja abba a [gyógyszer fantázianeve] alkalmazását, és forduljon kezelőorvosához! A [gyógyszer fantázianeve] nem alkalmazható a szoptatás alatt.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nincs ismert hatása.

3. Hogyan kell alkalmazni a [gyógyszer fantázianeve]-t?

[Az alábbi szöveget kell beilleszteni ebbe a pontba, és minden meglévő szöveget törölni kell]

A [gyógyszer fantázianeve]-t mindig pontosan a betegtájékoztatóban leírtaknak megfelelően alkalmazza! Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét!

Adagolási utasítás, az alkalmazás módja és időtartama

Ha a kezelőorvosa a [gyógyszer fantázianeve]-t másképp nem írta fel, az alábbi tájékoztatást kell követni. Mindig kövesse az alkalmazással kapcsolatos utasításokat, mert ellenkező esetben előfordulhat, hogy a [gyógyszer fantázianeve] hatása nem lesz megfelelő.

Hogyan kell alkalmazni a [gyógyszer fantázianeve]-t?

A [gyógyszer fantázianeve] egy krém hüvelyi alkalmazásra.

A 65 évesnél idősebb nők kezelésére vonatkozó tapasztalat korlátozott.

Bármely napon megkezdheti a [gyógyszer fantázianeve] alkalmazását, amely megfelel Önnek.

A [gyógyszer fantázianeve]-t egy applikátor segítségével kell felvinni.

Lefekvés előtt egy teli applikátor (= 2 g krém) tartalmát kell bejuttatni. A kezelés első hetében a [gyógyszer fantázianeve]-t minden második napon, vagyis 48 órás időközökkel, majd ezt követően hetente kétszer (fenntartó dózis) kell alkalmazni. Az applikátort minden használat után meleg vízzel kell megtisztítani. A kezelés időtartama nem haladhatja meg a 4 hetet. A kezelés befejezését követően ne használja fel a megmaradt mennyiséget!

[Ebbe a pontba kell beilleszteni a krém applikátorral való alkalmazását. A 3. pont ezen részét a jelen eljárásban nem módosították]

[...]

[Az alábbi szöveget kell beilleszteni a „Tisztítsa meg az applikátort használat után” pont után]

Amennyiben az applikátor megsérül, ne használja azt, és tájékoztassa a gyártót!

Meddig kell folytatni a [gyógyszer fantázianeve] alkalmazását?

A [gyógyszer fantázianeve] 4 hétnél tovább nem alkalmazható.

Nem ismert, hogy a tartós kezelés vagy az ismételt kezelések előidéznek-e a méh hámborításának megvastagodását (endometriális hiperplázia) vagy a méh rákos megbetegedését (endometriális karcinóma). Ezért a 4 hetet meghaladó, tartós kezelés nem javasolt. Ha a hüvelyi atrófia tünetei 4 héten túl is fennállnak, alternatív kezelési módokat kell megfontolni. Kérjük, konzultáljon kezelőorvosával!

Ha áttörő vérzés vagy pecsételés jelentkezik Önnél, hagyja abba a [gyógyszer fantázianeve] alkalmazását! Általában nincs ok aggodalomra, azonban jelentkezzen be kezelőorvosához egy vizsgálatra!

Ha az előírtnál több [gyógyszer fantázianeve]-t alkalmazott

Amennyiben egy alkalommal túl sok [gyógyszer fantázianeve]-t alkalmazott, mellékhatások jelentkezhetnek, például hányinger. Forduljon orvoshoz vagy gyógyszerészhez.

Ha elfelejtette alkalmazni a [gyógyszer fantázianeve]-t

Ne alkalmazzon kétszeres adag [gyógyszer fantázianeve]-t a kihagyott egyszeri adag pótlására. Folytassa a kezelést a megszokott módon.

Ha idő előtt abbahagyja a [gyógyszer fantázianeve] alkalmazását

Kezelőorvosa elmagyarázza Önnek a kezelés abbahagyásának hatásait, és hogy mikor kell azt abbahagyni. Ezenfelül meg fogja beszélni Önnel a kezelés egyéb lehetőségeit is.

4. Lehetséges mellékhatások

[Az alábbi szöveget kell beilleszteni ebbe a pontba, és minden meglévő szöveget törölni kell]

Mint minden gyógyszer, így a [gyógyszer fantázianeve] is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A mellékhatások gyakoriságát az alábbi kategóriák alapján határozzuk meg:

Nagyon gyakori:	10 kezelt betegből több mint 1 esetben
Gyakori:	100 kezelt betegből 1-10 esetben
Nem gyakori:	1000 kezelt betegből 1-10 esetben
Ritka:	10 000 kezelt betegből 1-10 esetben
Nagyon ritka:	10 000 kezelt betegből kevesebb mint 1 esetben
Nem ismert:	a rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg

Nem gyakori: átmenetileg enyhe, helyi irritáció (például viszketés, égő érzés) és enyhe váladékozás jelentkezhet.

Nagyon ritka: allergiás reakciók.

Szájon át és/vagy bőrön alkalmazott ösztrogén kezelés esetén az alábbi mellékhatások jelentkezhetnek:

- Húgyhólyag-betegség
- Különböző bőrelváltozások:
 - o a bőr elszíneződése, különösen az arcon és a nyakon, úgynevezett „terhességi foltok” (kloazma)
 - o fájdalmas vörös bőrcsomók (eritéma nodózum)
 - o bőrkiütés céltáblaformájú vörösséggel vagy sebesedéssel (eritéma multiforme)

Gyakori

Depresszió, hajhullás, ízületi fájdalom, lábgörcs, kóros méhvérvzés, emlőfájdalom, emlőérzékenység, emlőnagyobbodás, emlőváladékozás, testsúlynövekedés vagy -csökkenés, emelkedett vérsírszint (trigliceridek).

Nem gyakori

Hüvelygyulladás, ideértve a nemi szervek gomba által okozott fertőzését, libidó változása, hangulatzavarok, szédülés, fejfájás, migrén, szorongás, kontaktlencse intolerancia, vénás vérrögök (trombózis), hányinger, puffadás, hasi fájdalom, fokozott szőrnövekedés, viszketés, bőrkiütés, ödéma.

Az alábbi mellékhatások szintén kapcsolatba hozhatók a szájon át és/vagy bőrön alkalmazott ösztrogén kezeléssel:

- emlőrák
- endometriális hiperplázia és karcinóma
- petefészekrák
- vérrögök a lábak vagy a tüdők vénáiban (vénás tromboembólia)
- szívbetegség
- stroke

- valószínű memóriazavar, ha a hormonpótló kezelést 65 éves életkor felett kezdik meg

A mellékhatásokkal kapcsolatos további információkért lásd a 2. pontot.

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa <kezelőorvosát> <vagy> <,> <gyógyszerészét> <vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert>. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül*. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

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

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a beteg tájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívüli egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

B. rész - 0,005 V/V % ösztradiol / 0,4 V/V % prednizolon tartalmú gyógyszerek

[A meglévő kísérőiratokat módosítani kell (szükség szerint a szöveg beillesztése, cseréje vagy törlése), hogy megfeleljenek az alábbi, megegyezés szerinti szövegezésnek]

I. Alkalmazási előírás

4.1 pont – Terápiás javallatok

[Törölni kell a javallat szövegét, és az alábbi szöveget kell beilleszteni a helyére]

A külső női nemi szervek olyan akut, enyhe, gyulladt, égő és viszkető bőrbetegségeinek kezdeti, rövid távú, külsőleges kezelésére, amelyeknél gyengén ható kortikoszteroidok és alacsony dózisú ösztradiol javallottak, posztmenopauzális betegeknél.

4.2 pont Adagolás és alkalmazás

[Az alábbi szöveget kell beilleszteni a megfelelő bekezdés meglévő szövegének helyére]

A [gyógyszer fantázianeve]-t (körülbelül 1 cm-nyi krémet) ujjal, vékony rétegben, naponta egyszer kell a külső női nemi szervek beteg bőrterületére felvinni, majd gyengéden bemasszírozni.

A maximális adag naponta egyszeri alkalmazás.

A [gyógyszer fantázianeve] nem alkalmazható a hüvelyben vagy a belső nemi szervek egyéb részein.

A [gyógyszer fantázianeve]-t legfeljebb 2-3 hétig használják. A kezelés alatti lehetséges szisztémás ösztradiol expozíció miatt nem javasolt a 4 hetet meghaladó alkalmazás. Ezenfelül a [gyógyszer fantázianeve] prednizolon kortikoszteroid tartalma miatt bőratrófia jelentkezhet a tartós használat esetén, ami tovább növeli az ösztradiol szisztémás expozícióját.

[Az alábbi szöveget törölni kell ebből a pontból]

A kezelőorvos dönt a kezelés időtartamáról, és arról, hogy szükség van-e további, kortikoszteroid-mentes, magas dózisú ösztradiol krémmel vagy hatóanyag nélküli krémmel történő kezelésre.

[Az alábbi szöveget kell beilleszteni ebbe a pontba]

A [gyógyszer fantázianeve] nem alkalmazható gyermekeknél vagy serdülőknél.

4.3 pont Ellenjavallatok

[Ebben a pontban az alábbi szöveg egészének szerepelnie kell]

A [gyógyszer fantázianeve] nem alkalmazható az alábbi esetekben:

- ismert túlérzékenység az ösztradiollal, a prednizolonnal, a cetil-sztearil-alkohollal vagy a [gyógyszer fantázianeve] bármely segédanyagával szemben
- ismert vagy feltételezett, benignus vagy malignus, ösztrogén-dependens daganatok (például méh leiomióma, endometrium karcinóma)
- malignus, ösztrogén-dependens daganatok a kórelőzményben
- nem specifikus genitális vérzés
- kezeletlen endometriális hiperplázia
- baktérium, gomba vagy vírusfertőzés által okozott bőrbetegségek a külső nemi szerveken

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

[Az alábbi szöveget kell beilleszteni ebbe a pontba. A meglévő releváns szöveget ennek megfelelően kell módosítani]

A [gyógyszer fantázianeve] kezelés csak klinikai ellenőrzés mellett végezhető. Ha nem várt genitális vérzés jelentkezik, a kezelést abba kell hagyni, és ki kell vizsgálni a vérzés okát. Ez magában foglalhat transzvaginális ultrahang vizsgálatot és endometrium biopsziát az endometriális hiperplázia vagy malignitás kizárása érdekében.

A nem ellensúlyozott ösztrogén stimuláció az endometriózis reziduális gócinak premalignus transzformációját okozhatja. Ezért óvatosság indokolt, ha ezt a készítményt olyan nőknél alkalmazzák, akiknél endometriózis miatt végeztek méheltávolítást, különösen akkor, ha ismert, hogy reziduális endometriózisuk van.

[Az alábbi szöveget törölni kell ebből a pontból]

Az alábbi esetekben a [gyógyszer fantázianeve] csak fokozott elővigyázatossággal, a kockázatok és előnyök alapos klinikai értékelése után alkalmazható:

- malignus, ösztrogén-dependens daganatok a kórelőzményben
- a méh daganatai (mióma).

Az alábbi esetben a [gyógyszer fantázianeve] tartós alkalmazása kiterjedt területeken csak fokozott elővigyázatossággal, a kockázatok és előnyök alapos klinikai értékelése után folytatható:

- endometriózis.

[Az alábbi szöveget kell beilleszteni ebbe a pontba. A meglévő releváns szöveget ennek megfelelően kell módosítani]

A [gyógyszer fantázianeve] nem alkalmazható közvetlenül a szexuális aktus előtt vagy síkosítóként.

[Az alábbi szöveget törölni kell ebből a pontból]

A tartós alkalmazás alatt éberség szükséges a lehetséges szisztémás hatások tekintetében. Elővigyázatosságból a [gyógyszer fantázianeve] nem alkalmazható gyermekeknél vagy serdülőknél.

4.5 pont Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

[Az alábbi szöveget kell beilleszteni ebbe a pontba]

Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

[Az alábbi szöveget törölni kell ebből a pontból]

Nem ismert.

4.8 pont Nemkívánatos hatások, mellékhatások

[Az alábbi szöveget kell beilleszteni ebbe a pontba. A meglévő releváns szöveget ennek megfelelően kell módosítani]

Éberség szükséges a lehetséges szisztémás mellékhatások és bőratrófia tekintetében. Ezért különösen a tartós alkalmazás (>4 hét) nem ajánlott.

Szervrendszer (MedDRA)	Nem gyakori ($\geq 1/1\ 000$ - $< 1/100$)	Nagyon ritka ($< 1/10\ 000$)
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Átmeneti, enyhe bőrritáció (például égő érzés, eritéma)	Túlérzékenységi bőrreakció (allergiás kontakt ekcéma)
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Pecséltelés	

[...]

[Az alábbi szöveget kell beilleszteni ebbe a pontba.]

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül*.

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

5.1 pont Farmakodinámiás tulajdonságok

[...]

Ösztradiol

[Az alábbi szöveget kell beilleszteni ebbe a pontba. A meglévő releváns szöveget ennek megfelelően kell módosítani]

A [gyógyszer fantázianeve] hatóanyagként 17 β -ösztradiolt tartalmaz (0,005%). Az ösztradiol a legerősebb intracellulárisan hatékony természetes ösztrogén.

[Az alábbi szöveget törölni kell ebből a pontból]

A reprodukciós idő során a tipikus hormonhatáson kívül a magasabb koncentrációjú ösztradiol jellegzetes hatást fejt ki a bőrre. Az ösztradiol $\geq 0,01$ %-os koncentrációban lokálisan vagy szisztémásan alkalmazva kitágítja a kapilláris ereket és fokozza az általános keringést. Az ösztrogén stimulálja a hámszövet sejtjeinek proliferációját a genitális és a külső húgyúti területen, és fokozza a bőr kollagén szintézisét.

Más szteroid hormonokkal együtt szisztémás alkalmazást követően az ösztradiol specifikus receptorok révén közvetlen hatást fejt ki a genetikai kódra (DNS). Ezen az úton az ösztradiol hatást fejt ki a transzkripcióra (RNS szintézis) és serkenti a speciális proteinek szintézisét. Továbbá az ösztradiolnak gyors, nem genomi hatásai is vannak (szignál transzdukció).

[...]

Prednizolon

[Az alábbi szöveget kell beilleszteni ebbe a pontba. A meglévő releváns szöveget ennek megfelelően kell módosítani]

A helyi kortikoszteroidok jelenlegi standard osztályozási rendszere alapján – gyenge (I), közepesen erős (II), erős (III) és nagyon erős (IV) – a prednizolon, amely szoros rokonságban áll a természetes hidrokortizonnal (=kortizol), az első csoportba tartozik. Így a prednizolon különösen alkalmas a problémás területek gyulladásos dermatózisainak kezelésére, mivel gyenge gyulladáscsökkentő, antiallergiás és viszketéscsillapító hatással bír.

5.2 pont Farmakokinetikai tulajdonságok

Ösztradiol

[Az alábbi szöveget kell beilleszteni ebbe a pontba. A meglévő releváns szöveget ennek megfelelően kell módosítani]

A külső női nemi szervek területén a [gyógyszer fantázianeve]-ből az ösztradiol bőrön át történő felszívódásával kapcsolatosan nem végeztek vizsgálatokat.

[...]

II. Betegtájékoztató

[A meglévő kísérőiratokat módosítani kell (szükség szerint a szöveg beillesztése, cseréje vagy törlése), hogy megfeleljenek az alábbi, megegyezés szerinti szövegezésnek]

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A [gyógyszer fantázianeve] ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A [gyógyszer fantázianeve] olyan gyógyszer, amely hatóanyagként ösztradiolt és prednizolont tartalmaz.

Terápiás javallatok (alkalmazási területek):

[A javallat szövegét törölni kell, és az alábbi szöveget kell beilleszteni a helyére]

A külső női nemi szervek olyan akut, enyhe, gyulladt, égő és viszkető bőrbetegségeinek kezdeti, rövid távú, külsőleges kezelésére, amelyeknél gyengén ható kortikoszteroidok és alacsony dózisú ösztadiol javallottak, menopauzán átesett nőknél.

[Az alábbi szöveget törölni kell]

A [gyógyszer fantázianeve] krémet az ösztrogénhiány miatt kialakuló atrófiás szeméremtesti eltérések és a külső nemi szerveken megjelenő lichen szklerózusz (tartós, viszkető bőrtünetek) kezelésére alkalmazzák.

2. TUDNIVALÓK A [gyógyszer fantázianeve] ALKALMAZÁSA ELŐTT

Ne alkalmazza a [gyógyszer fantázianeve]-t:

[Ebben a pontban csak az alábbi szöveg egésze szerepelhet]

- ha Ön allergiás (túlérzékeny) az ösztradiolra, a prednizolonra, a cetil-sztearil-alkoholra vagy a [gyógyszer fantázianeve] bármely egyéb összetevőjére
- ha Önnek olyan jóindulatú vagy rosszindulatú daganata van, amely érzékeny az ösztrogénekre, például mióma a méhben, a méh hámborításának rákos megbetegedése, vagy ezek gyanúja áll fenn
- ha Önnek korábban rosszindulatú tumora volt, amely érzékeny az ösztrogénekre
- ha ismeretlen eredetű hüvelyi vérzést tapasztal
- ha Önnek kezeletlen endometriális hiperpláziája van (a méh hámborításának megvastagodása)
- ha Önnél baktérium, gomba vagy vírusfertőzés által okozott bőrbetegség jelenik meg a külső nemi szerveken

A [gyógyszer fantázianeve] fokozott elővigyázatossággal alkalmazható:

[Az alábbi szöveget kell beilleszteni ebbe a pontba. A meglévő releváns szöveget ennek megfelelően kell módosítani]

- A [gyógyszer fantázianeve] kizárólag orvosi felügyelet mellett alkalmazható. Különösen, ha Ön váratlan genitális vérzést tapasztal, hagyja abba a [gyógyszer fantázianeve] kezelést, és forduljon kezelőorvosához!
- ha jelenleg vagy korábban endometriózisa van/volt, és méheltávolítást végeztek Önnél
- ha a [gyógyszer fantázianeve]-t egyidőben alkalmazza latex termékekkel (például óvszer, pesszárium). Ez a gyógyszer olyan inaktív összetevőket (különösen sztearátokat) tartalmaz, amelyek csökkenthetik ezeknek a termékeknek a működőképességét, és így azok megbízhatóságát.
- Ne alkalmazza a [gyógyszer fantázianeve]-t közvetlenül a szexuális aktus előtt vagy sikosítóként!

[Az alábbi szöveget törölni kell]

A tartós alkalmazás alatt figyeljen a lehetséges szisztémás hatásokra (amelyek az egész szervezetet érintik).

Elővigyázatosságból a [gyógyszer fantázianeve] nem alkalmazható gyermekeknél vagy serdülőknél.

[...]

3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI A [gyógyszer fantázianeve]-T?

[...]

[Az alábbi szöveget kell beilleszteni ebbe a pontba. A meglévő releváns szöveget ennek megfelelően kell módosítani]

A [gyógyszer fantázianeve]-t (körülbelül 1 cm-nyi krémcsíkot) ujjal, vékony rétegben, naponta egyszer kell a külső női nemi szervek érintett bőrterületére felvinni, majd gyengéden bemasszírozni. A [gyógyszer fantázianeve] nem alkalmazható a hüvelyben vagy a belső nemi szervek egyéb részein.

A maximális adag naponta egyszeri alkalmazás.

A [gyógyszer fantázianeve]-t leggyakrabban 2-3 hétig használják. A 4 hetet meghaladó, tartós alkalmazás nem javasolt.

[Az alábbi szöveget törölni kell]

Kezelőorvosa dönt arról, hogy mennyi ideig kell alkalmaznia a krémet, és arról, hogy szükség van-e további, kortikoszteroid-mentes, de magas dózisú ösztadiol krémmel vagy hatóanyagot nem tartalmazó krémmel történő kezelésre.

[Az alábbi szöveget be kell illeszteni]

A [gyógyszer fantázianeve] nem alkalmazható gyermekeknél vagy serdülőknél.

[...]

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

[...]

[Az alábbi szöveget törölni kell]

Tartós alkalmazás esetén (több mint 4 hét) figyeljen a lehetséges szisztémás mellékhatásokra (például mellkasi fájdalom) és a bőratrófiára.

[...]

[Az alábbi szöveget be kell illeszteni]

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa <kezelőorvosát> <vagy> <,> <gyógyszerészét> <vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert>. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül*. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

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