

Aneks III

Zmiany w odpowiednich punktach charakterystyki produktu leczniczego i ulotkach dołączanych do opakowania

Uwaga:

Zmiany w odpowiednich punktach charakterystyki produktu leczniczego i ulotki dla pacjenta zostały przyjęte w wyniku procedury arbitrażowej.

Informacja o produkcie może zostać następnie zaktualizowana przez właściwy organ państwa członkowskiego w powiązaniu z odpowiednim referencyjnym państwem członkowskim, zgodnie z procedurami zawartymi w rozdziale 4. tytułu III dyrektywy 2001/83/WE.

Część A. — Produkty lecznicze do stosowania miejscowego zawierające 0,01 % w / w estradiolu (zgodnie z aneksem I)

[Istniejąca informacja o produkcie zostanie zmieniona (zamieszczenie, zmiana lub usunięcie tekstu, jeżeli to konieczne), aby odzwierciedlić uzgodnioną treść, jak podano poniżej]

I. Charakterystyka produktu leczniczego

Punkt 4.1 — Wskazania do stosowania

[Treść wskazania należy usunąć, a w jego miejscu należy umieścić poniższy tekst]

Leczenie atrofilii pochwy wywołanej niedoborem estrogenów u kobiet po menopauzie.

Punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

[Należy zastąpić dotychczasową treść tego punktu poniższym tekstem]

Na początku i w razie kontynuacji leczenia objawów pomenopauzalnych należy stosować lek w najmniejszej skutecznej dawce i możliwie najkrócej (patrz również punkt 4.4).

Droga podawania: krem do stosowania dopochwowego

Produkt [nazwa własna] należy podawać za pomocą aplikatora.

Jedną dawkę produktu należy podać za pomocą wypełnionego aplikatora (= 2 g kremu) wieczorem przed położeniem się do łóżka. W pierwszych tygodniach produkt [nazwa własna] należy stosować co drugi dzień, tj. w odstępach 48-godzinnych, a następnie dwa razy w tygodniu (dawka podtrzymująca). Po każdym podaniu aplikator należy przemyć ciepłą wodą.

Leczenie można rozpocząć w dowolnym dogodnym dniu.

Maksymalny czas trwania leczenia wynosi 4 tygodnie.

Wpływ na bezpieczeństwo w odniesieniu do endometrium w przypadku przedłużonych i powtarzanych cykli leczenia nie jest znany. Ponieważ w trakcie stosowania produktu [nazwa własna] dochodzi do narażenia układowego, nie zaleca się długotrwałego leczenia

trwającego ponad 4 tygodnie. Jeżeli po 4 tygodniach objawy nie ustępują, należy rozważyć alternatywne metody leczenia.

W przypadku wystąpienia nieoczekiwanego krwawienia stosowanie produktu [nazwa własna] należy zawiesić do czasu wyjaśnienia przyczyny krwawienia (patrz punkt 4.4 dotyczący bezpieczeństwa w odniesieniu do endometrium).

W razie pominięcia dawki produkt należy podać tak szybko, jak to możliwe. Należy unikać podawania podwójnej dawki.

Doświadczenie w leczeniu kobiet w wieku powyżej 65 lat jest ograniczone.

Punkt 4.3 Przeciwwskazania

[Należy zastąpić dotychczasową treść tego punktu poniższym tekstem]

Produktu [nazwa własna] nie należy stosować w następujących przypadkach:

- rak piersi — rozpoznany, podejrzewany lub w wywiadzie;
- rozpoznanie lub podejrzenie złośliwych nowotworów zależnych od estrogenu (np. raka endometrium);
- niezdiagnozowane krwawienia z dróg rodnych;
- nieleczony przerost endometrium;
- występująca obecnie lub w przeszłości żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna);
- rozpoznane zaburzenia zakrzepowe (np. niedobór białka C, białka S lub antytrombiny, patrz punkt 4.4);
- czynna lub niedawno przebyta choroba zakrzepowo-zatorowa tętnic (np. dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego);
- ostra choroba wątroby lub choroba wątroby w wywiadzie do czasu, gdy wyniki badań czynnościowych wątroby nie powrócą do wartości prawidłowych;
- rozpoznana nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- porfiria.

Punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

[W miejscu dotychczasowej treści należy zamieścić poniższy tekst]

W leczeniu objawów pomenopauzalnych stosowanie hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) należy rozpoczynać jedynie w przypadku objawów, które niekorzystnie wpływają na jakość życia. We wszystkich przypadkach należy przynajmniej raz w roku starannie oceniać ryzyko

i korzyści wynikające ze stosowania HTZ, a leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo korzyści będą przeważać nad ryzykiem.

Produktu [nazwa własna] nie należy stosować u pacjentek, które stosują układową hormonoterapię zastępczą (HTZ).

Podczas stosowania produktu [nazwa własna] po każdym podaniu dochodzi do przemijającego zwiększenia stężenia estradiolu w osoczu powyżej zakresu fizjologicznego właściwego dla kobiet po menopauzie. Ze względów bezpieczeństwa maksymalny czas trwania leczenia został ograniczony do 4 tygodni. Niezbędne jest monitorowanie potencjalnego działania układowego.

Badanie lekarskie/kontrolne

Przed rozpoczęciem terapii hormonalnej lub jej wznowieniem należy przeprowadzić pełny wywiad indywidualny i rodzinny. Na podstawie wywiadu oraz przeciwwskazania do stosowania i ostrzeżenia należy przeprowadzić badanie fizykalne (w tym badanie ginekologiczne oraz badanie piersi). W trakcie leczenia zaleca się wykonywanie okresowych badań kontrolnych, których częstość i rodzaj należy dostosować indywidualnie do każdej pacjentki. Pacjentki należy poinformować, które zmiany w obrębie piersi powinny zgłaszać lekarzowi lub pielęgniarce. Badania diagnostyczne, obejmujące odpowiednie metody obrazowania, w tym mammografię, należy przeprowadzać według aktualnie przyjętego schematu badań przesiewowych, dostosowując go do potrzeb klinicznych pacjentki.

Profil farmakokinetyczny produktu [nazwa własna] pokazuje, że podczas leczenia dochodzi do układowego wchłaniania estradiolu w stężeniu, które przemijająco wzrasta ponad poziom właściwy dla kobiet po menopauzie (patrz punkt 5.2). Ponieważ produkt jest stosowany w ramach HTZ, należy uwzględnić następujące zagadnienia:

Schorzenia wymagające szczególnej uwagi

Pacjentka wymaga wnikliwej obserwacji w przypadku, gdy którekolwiek z wymienionych niżej schorzeń występuje u niej obecnie, wystąpiło w przeszłości i (lub) uległo nasileniu podczas ciąży bądź wcześniejszego leczenia hormonalnego. Należy przy tym uwzględnić fakt, iż schorzenia te mogą wystąpić ponownie lub się nasilić podczas leczenia estrogenami. Są to w szczególności:

- mięśniaki macicy (włókniaki macicy) lub endometrioza;
- czynniki ryzyka zaburzeń zatorowo-zakrzepowych (patrz niżej);
- czynniki ryzyka rozwoju nowotworów zależnych od estrogenu, np. rak piersi u krewnych pierwszego stopnia;
- nadciśnienie tętnicze;
- choroby wątroby (np. gruczolak wątroby);
- cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi lub bez nich;
- kamica żółciowa;
- migrena lub (ciężkie) bóle głowy;

- toczeń rumieniowaty układowy;
- przerost endometrium w wywiadzie (patrz niżej);
- padaczka;
- astma;
- otoskleroza.

Podczas stosowania produktu [nazwa własna] po każdym podaniu dochodzi do zwiększenia stężenia estradiolu w osoczu powyżej zakresu fizjologicznego właściwego dla kobiet po menopauzie. Ze względów bezpieczeństwa maksymalny czas trwania leczenia został ograniczony do 4 tygodni. Niezbędne jest monitorowanie potencjalnego działania układowego.

Produktu [nazwa własna] nie należy stosować u pacjentek, które stosują układową hormonoterapię zastępczą (HTZ).

Wskazania do natychmiastowego przerwania leczenia

Leczenie należy przerwać w przypadku stwierdzenia któregokolwiek przeciwwskazania oraz w następujących sytuacjach:

- żółtaczka lub zaburzenia czynności wątroby;
- znaczny wzrost ciśnienia tętniczego;
- pojawienie się migrenowych bólów głowy;
- ciąża.

Przerost i rak endometrium

Kobiety z zachowaną macicą, u których występuje nieprawidłowe krwawienie o nieznanym przyczynie, lub kobiety z zachowaną macicą poddane wcześniej monoterapii estrogenowej należy zbadać szczególnie starannie w celu wykluczenia nadmiernej stymulacji/nowotworu złośliwego endometrium przed rozpoczęciem stosowania produktu [nazwa własna].

U kobiet z zachowaną macicą ryzyko przerostu i raka endometrium zwiększa się w miarę wydłużania czasu stosowania terapii estrogenowej. W przypadku kobiet poddanych układowej monoterapii estrogenowej w porównaniu z kobietami niestosującymi tych leków obserwuje się od 2- do 12-krotne zwiększenie ryzyka zachorowania na raka endometrium, w zależności od czasu trwania leczenia i stosowanej dawki estrogenów. Po przerwaniu leczenia ryzyko pozostaje zwiększone przez przynajmniej 10 lat.

Bezpieczeństwo w odniesieniu do endometrium w przypadku długotrwałego (powyżej jednego roku) lub powtarzanego miejscowego dopochwowego stosowania estrogenów nie zostało określone. Przed powtórzeniem 4-tygodniowego cyklu stosowania produktu [nazwa własna] należy więc przeprowadzić ponowną ocenę leczenia ze szczególnym uwzględnieniem jakichkolwiek objawów przerostu lub nowotworu endometrium.

W przypadku pojawienia się krwawień lub plamień w dowolnym momencie leczenia należy przeprowadzić odpowiednie badania diagnostyczne, w tym biopsję endometrium, w celu wykluczenia nowotworu złośliwego endometrium.

Pacjentkę należy poinformować, aby skontaktowała się z lekarzem w przypadku pojawienia się krwawienia lub plamienia podczas stosowania produktu [nazwa własna].

Stymulacja estrogenami stosowanymi w monoterapii może prowadzić do przednowotworowych lub nowotworowych zmian w przetrwałych ogniskach endometriozy. Należy zatem ostrożnie stosować ten produkt u kobiet po histerektomii z powodu endometriozy, szczególnie w przypadku zdiagnozowania u nich przetrwałej endometriozy.

Oszacowanie ryzyka zostało przeprowadzone na podstawie narażenia układowego (HTZ) i nie wiadomo, jakie ma zastosowanie w przypadku leczenia miejscowego.

Rak piersi

Dostępne dowody sugerują, że ryzyko raka piersi może być wyższe w przypadku kobiet, które w ramach HTZ stosują złożone preparaty estrogenowo-progestagenowe oraz prawdopodobnie również preparaty estrogenowe, zależnie od długości stosowania HTZ.

W badaniu WHI nie wykazano zwiększonego ryzyka raka piersi u kobiet po histerektomii stosujących estrogenową HTZ. Badania obserwacyjne najczęściej wykazywały niewielki wzrost ryzyka raka piersi, który był znacznie niższy od obserwowanego w przypadku kobiet stosujących złożone preparaty estrogenowo-progestagenowe.

Zwiększone ryzyko uwidacznia się po kilku latach leczenia, ale powraca do wartości wyjściowych po kilku (maksymalnie pięciu) latach po przerwaniu leczenia.

Związek pomiędzy ryzykiem raka piersi a miejscowym dopochwowym leczeniem estrogenowym pozostaje niejasny.

HTZ, a szczególnie skojarzone leczenie estrogenowo-progestagenowe, może zwiększać gęstość mammograficzną piersi, co z kolei może utrudniać wykrycie raka piersi w badaniu radiologicznym.

Oszacowanie ryzyka zostało przeprowadzone na podstawie narażenia układowego (HTZ) i nie wiadomo, jakie ma zastosowanie w przypadku leczenia miejscowego.

Rak jajnika

Rak jajnika występuje dużo rzadziej niż rak piersi. Długotrwałe (minimum przez 5–10 lat) stosowanie estrogenowej HTZ wiąże się z nieznacznie zwiększonym ryzykiem raka jajnika. Wyniki niektórych badań, w tym WHI, sugerują, że długotrwałe stosowanie preparatów złożonych w ramach HTZ wiąże się z podobnym lub nieznacznie mniejszym ryzykiem (patrz punkt 4.8).

Związek pomiędzy ryzykiem raka jajnika a miejscowym dopochwowym leczeniem estrogenowym pozostaje niejasny.

Oszacowanie ryzyka zostało przeprowadzone na podstawie narażenia układowego (HTZ) i nie wiadomo, jakie ma zastosowanie w przypadku leczenia miejscowego.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

HTZ wiąże się z od 1,3- do 3-krotnym zwiększeniem ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), mianowicie zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej.

Wystąpienie takiego zdarzenia jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku stosowania HTZ niż później.

U pacjentek ze zdiagnozowanymi zaburzeniami zakrzepowymi ryzyko ŻChZZ jest zwiększone, a HTZ może dodatkowo zwiększyć to zagrożenie. Z tego powodu stosowanie HTZ jest przeciwwskazane u tych pacjentek (patrz punkt 4.3).

Rozpoznane czynniki ryzyka ŻChZZ obejmują stosowanie estrogenów, zaawansowany wiek, poważny zabieg chirurgiczny, przedłużony okres unieruchomienia, otyłość ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), ciążę/okres poporodowy, toczeń rumieniowaty układowy (ang. systemic lupus erythematosus, SLE) oraz raka. Nie ma wspólnego stanowiska co do ewentualnego wpływu żyłaków na wystąpienie ŻChZZ.

Związek pomiędzy ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej a miejscowym dopochwowym leczeniem estrogenowym jest niejasny.

Podobnie jak w przypadku wszystkich pacjentów w okresie pooperacyjnym, należy zwrócić szczególną uwagę na profilaktykę ŻChZZ po zabiegach chirurgicznych. Jeśli przewiduje się długotrwałe unieruchomienie pacjentki po planowym zabiegu operacyjnym, zaleca się okresowe przerwanie stosowania HTZ na 4 do 6 tygodni przed zabiegiem. Ponowne włączenie HTZ powinno nastąpić po odzyskaniu przez pacjentkę pełnej zdolności ruchowej.

Kobietom bez ŻChZZ w wywiadzie, ale z krewnym pierwszym stopnia, u którego w młodym wieku wystąpiła zakrzepica, można zaproponować badania przesiewowe po udzieleniu rzetelnej porady dotyczącej ich ograniczeń (jedynie część zaburzeń zakrzepowych wykrywa się w badaniach przesiewowych).

Jeśli u pacjentki zdiagnozowano zaburzenia zakrzepowe, które mają związek z zakrzepicą żył głębokich wykrytą u pozostałych członków rodziny, lub jeżeli zaburzenia są ciężkie (np. niedobór antytrombiny, białka S lub białka C bądź połączenie kilku zaburzeń), stosowanie HTZ jest przeciwwskazane.

U kobiet, które regularnie stosują preparaty przeciwzakrzepowe, należy dokładnie rozważyć korzyści stosowania HTZ oraz związane z nią ryzyko.

Jeżeli po rozpoczęciu leczenia wystąpi ŻChZZ, należy przerwać leczenie. Należy powiadomić pacjentki o konieczności niezwłocznego kontaktu z lekarzem w przypadku wystąpienia potencjalnego objawu zdarzenia zakrzepowo-zatorowego (np. bolesnego obrzęku nogi, nagłego bólu w klatce piersiowej, duszności).

Oszacowanie ryzyka zostało przeprowadzone na podstawie narażenia układowego (HTZ) i nie wiadomo, jakie ma zastosowanie w przypadku leczenia miejscowego.

Choroba wieńcowa

Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną nie przyniosły dowodów na to, aby stosowanie złożonych preparatów estrogenowo-progestagenowych oraz estrogenowych, niezależnie od występowania choroby wieńcowej, miało chronić przed zawałem mięśnia sercowego.

Dane z randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną nie wykazały zwiększonego ryzyka choroby wieńcowej u kobiet po histerektomii stosujących monoterapię estrogenową.

Oszacowanie ryzyka zostało przeprowadzone na podstawie narażenia układowego (HTZ) i nie wiadomo, jakie ma zastosowanie w przypadku leczenia miejscowego.

Niedokrwienny udar mózgu

Stosowanie złożonych preparatów estrogenowo-progestagenowych oraz preparatów estrogenowych wiąże się z nawet 1,5-krotnym zwiększeniem ryzyka udaru niedokrwiennego. Względne ryzyko nie zmienia się z wiekiem ani czasem, jaki upłynął od menopauzy. Ponieważ jednak ryzyko wyjściowe udaru w dużym stopniu zależy od wieku, ogólne ryzyko udaru u kobiet stosujących HTZ wzrasta z wiekiem.

Związek pomiędzy ryzykiem udaru niedokrwiennego a miejscowym dopochwowym leczeniem estrogenowym w małej dawce jest niejasny.

Oszacowanie ryzyka zostało przeprowadzone na podstawie narażenia układowego (HTZ) i nie wiadomo, jakie ma zastosowanie w przypadku leczenia miejscowego.

Inne schorzenia

Estrogeny mogą powodować retencję płynów, w związku z czym pacjentki z niewydolnością serca lub nerek wymagają szczególnej kontroli.

Pacjentki z wcześniej występującą hipertriglicerydemią powinny być ściśle monitorowane podczas stosowania estrogenów lub HTZ ze względu na rzadkie przypadki znacznego zwiększenia stężenia triglicerydów w osoczu, prowadzącego do zapalenia trzustki, które obserwowano w przypadku monoterapii estrogenowej w tej grupie pacjentek.

Związek pomiędzy wcześniej występującą hipertriglicerydemią a miejscowym dopochwowym leczeniem estrogenowym w niskiej dawce nie został poznany.

Estrogeny powodują zwiększenie stężenia globuliny wiążącej hormony tarczycy (TBG), co prowadzi do ogólnego zwiększenia stężenia hormonów tarczycy we krwi (mierzonego jako zwiększenie stężenia jodu związanego z białkiem (PBI)), zwiększenia stężenia T4 (oznaczanego metodą chromatografii kolumnowej lub radioimmunologiczną) lub zwiększenia stężenia T3 (oznaczanego metodą radioimmunologiczną). Dochodzi do zmniejszenia wychwytu T3 na żywicy, co świadczy o zwiększonym stężeniu TBG. Stężenie wolnej T4 i wolnej T3 nie ulega zmianie. Stężenie innych białek wiążących w surowicy, czyli globuliny wiążącej kortykosteroidy (CBG) i globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG), może być zwiększone, prowadząc do zwiększonego stężenia we krwi odpowiednio kortykosteroidów i hormonów płciowych. Stężenie frakcji wolnej, czyli frakcji biologicznie czynnej tych hormonów pozostaje niezmienione. Stężenie innych białek osocza może również być zwiększone (substratu angiotensynogenu/reniny, alfa-1-antytrypsyny i ceruloplazminy).

HTZ nie poprawia sprawności funkcji poznawczych. Istnieją pewne dowody z badania WHI dotyczące zwiększonego prawdopodobieństwa otępienia u kobiet, które zaczęły stosowanie w sposób ciągły złożonej lub estrogenowej HTZ w wieku powyżej 65 lat.

W rzadkich przypadkach po zastosowaniu substancji hormonalnych, takich jak zawarte w produkcie [nazwa własna], zaobserwowano niezłośliwe, a jeszcze rzadziej złośliwe nowotwory wątroby, prowadzące do pojedynczych przypadków zagrażającego życiu krwotoku wewnątrz jamy brzusznej. W przypadku wystąpienia dolegliwości w nadbrzuszu, powiększenia wątroby lub oznak krwotoku wewnątrz jamy brzusznej, w rozpoznaniu różnicowym należy uwzględnić nowotwór wątroby.

Uwaga:

Użycie aplikatora dopochwowego może powodować niewielki uraz miejscowy, szczególnie u kobiet z ciężką postacią atrofii pochwy.

Produktu [nazwa własna] nie należy stosować bezpośrednio przed stosunkiem płciowym ani jako środka nawilżającego, aby uniknąć potencjalnych działań niepożądanych u partnera.

Stosowanie produktu [nazwa własna] jednocześnie z wyrobami wykonanymi z lateksu (np. prezerwatywy, kapturki dopochwowe) może zmniejszyć funkcjonalność takich produktów, tym samym zmniejszając ich niezawodność, gdyż produkt [nazwa własna] zawiera substancje pomocnicze (inne składniki, w szczególności stearyniany).

Alkohol cetylowo-stearylowy może powodować miejscowe podrażnienie skóry (np. kontaktowe zapalenie skóry).

Punkt 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

[W miejscu dotychczasowej treści należy zamieścić poniższy tekst]

Nie przeprowadzono badań nad interakcjami produktu [nazwa własna] z innymi produktami leczniczymi.

Metabolizm estrogenów może być jednak zwiększony w przypadku jednoczesnego stosowania substancji będących induktorami enzymów metabolizujących leki, zwłaszcza enzymów cytochromu P450, do których zalicza się leki przeciwpadaczkowe (np. fenobarbital, fenytoina, karbamazepina) oraz leki stosowane w zakażeniach (np. ryfampicyna, ryfabutyna, newirapina, efawirenz).

Rytonawir i nelfinawir, choć same wykazują silne działanie hamujące, to podawane wraz z hormonami płciowymi charakteryzują się działaniem indukującym. Preparaty ziołowe zawierające ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) mogą indukować metabolizm estrogenów.

W aspekcie klinicznym nasilony metabolizm estrogenów może prowadzić do zmniejszenia ich działania i zmian w profilu krwawień z macicy.

Punkt 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

[Poniższy tekst należy umieścić w niniejszym punkcie w miejscu dotychczasowej treści]

Ciąża

Stosowanie produktu [nazwa własna] nie jest wskazane w ciąży. Jeśli w okresie stosowania produktu [nazwa własna] zostanie stwierdzona ciąża, leczenie należy natychmiast przerwać. Wyniki większości przeprowadzonych dotychczas badań epidemiologicznych u kobiet w ciąży, które w sposób niezamierzony przyjmowały estrogeny, wskazują na brak działania teratogennego czy fetotoksycznego na płód.

Laktacja

Produktu [nazwa własna] nie należy stosować podczas karmienia piersią.

Punkt 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

[Poniższy tekst należy umieścić w niniejszym punkcie w miejscu dotychczasowej treści]

Jest mało prawdopodobne, aby produkt [nazwa własna] wywierał wpływ na czujność i koordynację.

Punkt 4.8 Działania niepożądane

[Poniższy tekst należy umieścić w niniejszym punkcie w miejscu dotychczasowej treści]

Doświadczenie zdobyte po wprowadzeniu produktu do obrotu

Zgłoszono następujące działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu [nazwa własna]:

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$)
Zaburzenia ogólne i dolegliwości w miejscu podania	przemijające, łagodne podrażnienie miejscowe (np. świąd, pieczenie), niewielkie upławy	reakcja nadwrażliwości skórnej (alergiczny wyprysk kontaktowy)

Z doustnym i (lub) przezskórnym leczeniem estrogenowym (działanie klasy leków) wiążą się następujące działania niepożądane:

Klasyfikacja układów i narządów	Częste $\geq 1/100$ do $< 1/10$ ($\geq 1\%$ i $< 10\%$)	Niezbyt częste $> 1/1000$ do $< 1/100$ ($> 0,1\%$ i $< 1\%$)
Zakażenia, w tym zakażenia pasożytami		zapalenie pochwy, w tym drożdżycy pochwy

Zaburzenia układu odpornościowego		reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia psychiczne	depresja	zmiany libido, zaburzenia nastroju
Zaburzenia układu nerwowego		zawroty głowy, ból głowy, migrenowy ból głowy, zaburzenia lękowe
Zaburzenia oka		nietolerancja szkieł kontaktowych
Zaburzenia naczyniowe		zakrzepica żylna, zatorowość płucna
Zaburzenia żołądka i jelit		nudności, wzdęcia, ból brzucha
Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych		choroba pęcherzyka żółciowego
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	łysienie	ostuda/melanodermia, hirsutyzm, świąd, wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kostnej	ból stawów, skurcze mięśni nóg	
Zaburzenia czynności układu rozrodczego i piersi	nieprawidłowe krwawienie z pochwy (krwawienie/plamienie w trakcie cyklu), ból piersi, tkliwość piersi, powiększenie piersi, wydzielina z piersi, upławy	
Zaburzenia ogólne i dolegliwości w miejscu podania		obrzęk

Badania diagnostyczne	wahania masy ciała (zwiększenie lub zmniejszenie), zwiększone stężenie triglicerydów	
-----------------------	--	--

Ryzyko raka piersi

Oszacowanie ryzyka zostało przeprowadzone na podstawie narażenia układowego i nie wiadomo, jakie ma zastosowanie w przypadku leczenia miejscowego.

- Kobiety, które stosowały złożone preparaty estrogenowo-progestagenowe przez ponad 5 lat narażone są na nawet 2-krotnie większe ryzyko rozwoju raka piersi.
- Zwiększone ryzyko u kobiet stosujących preparaty estrogenowe jest znacznie mniejsze niż obserwowane u kobiet stosujących złożone preparaty estrogenowo-progestagenowe.
- Ryzyko jest zależne od długości leczenia (patrz punkt 4.4).
- Poniżej przedstawiono wyniki największego randomizowanego badania z grupą kontrolną otrzymującą placebo (badanie WHI) oraz największego badania epidemiologicznego (MWS).

Badanie Million Women Study — szacowane dodatkowe ryzyko raka piersi po 5 latach stosowania

Grupa wiekowa (lata)	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ przez 5 lat*	Współczynnik ryzyka	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ przez 5 lat (95% przedział ufności)
		Estrogenowa HTZ	
50–65	9–12	1,2	1–2 (0–3)
		Skojarzone leczenie estrogenowo-progestagenowe	
50–65	9–12	1,7	6 (5–7)
* Oszacowano na podstawie znanej wyjściowej częstości występowania raka piersi w krajach rozwiniętych. # Ogólny współczynnik ryzyka. Współczynnik ryzyka nie jest stały, ale zwiększa się proporcjonalnie do długości stosowania. Uwaga: Ponieważ częstotliwość występowania raka piersi jest różna w zależności od państwa UE, liczba dodatkowych przypadków raka piersi również ulegnie proporcjonalnej zmianie.			

Amerykańskie badania WHI — dodatkowe ryzyko raka piersi po 5 latach stosowania

Grupa wiekowa (lata)	Częstotliwość w grupie 1000 kobiet stosujących placebo przez 5 lat*	Współczynnik ryzyka i 95% przedział ufności	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ przez 5 lat (95% przedział ufności)
		Preparat estrogenowy (CEE)	
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (od -6 do 0)*
		Złożony preparat estrogenowo-progestagenowy (CEE + MPA) §	
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)

* Badanie WHI przeprowadzone w grupie kobiet po usunięciu macicy, które nie wykazało zwiększonego ryzyka raka piersi.

§ Po ograniczeniu analizy do kobiet, które nie stosowały HTZ przed badaniem, nie wykazano widocznego zwiększenia ryzyka podczas pierwszych 5 lat leczenia: po 5 latach ryzyko było większe niż w przypadku kobiet nie stosujących tych leków

Przerost i rak endometrium

U kobiet z zachowaną macicą ryzyko przerostu i raka endometrium zwiększa się w miarę wydłużania czasu stosowania terapii estrogenowej. Patrz punkty 4.2 i 4.4.

Rak jajnika

Oszacowanie ryzyka zostało przeprowadzone na podstawie narażenia układowego i nie wiadomo, jakie ma zastosowanie w przypadku leczenia miejscowego.

Długotrwałe stosowanie preparatów estrogenowych oraz złożonych preparatów estrogenowo-progestagenowych w ramach HTZ wiąże się z nieznacznie zwiększonym ryzykiem raka jajnika. W badaniu Million Women Study wykazano, że w przypadku pięcioletniego okresu stosowania HTZ liczba dodatkowych przypadków raka piersi wynosi 1 przypadek na 2500 użytkowników.

Ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Oszacowanie ryzyka zostało przeprowadzone na podstawie narażenia układowego i nie wiadomo, jakie ma zastosowanie w przypadku leczenia miejscowego.

HTZ wiąże się z od 1,3- do 3-krotnym zwiększeniem względnego ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), mianowicie zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Wystąpienie takiego zdarzenia jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku stosowania HTZ (patrz punkt 4.4). Poniżej przedstawiono wyniki badania WHI:

Badanie WHI — dodatkowe ryzyko ŻChZZ przez 5 lat stosowania

Grupa wiekowa (lata)	Częstotliwość na 1000 kobiet w grupie otrzymującej placebo przez 5 lat	Współczynnik ryzyka i 95% przedział ufności	Dodatkowe przypadki na 1000 użytkowników
Doustna terapia estrogenowa*			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (od -3 do 10)
Doustny złożony preparat estrogenowo-progestagenowy			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

* Badanie w grupie kobiet po usunięciu macicy.

Ryzyko choroby wieńcowej

Oszacowanie ryzyka zostało przeprowadzone na podstawie narażenia układowego i nie wiadomo, jakie ma zastosowanie w przypadku leczenia miejscowego.

Ryzyko choroby wieńcowej jest nieznacznie zwiększone u kobiet w wieku powyżej 60 lat, stosujących złożone preparaty estrogenowo-progestagenowe w ramach HTZ (patrz punkt 4.4).

Ryzyko udaru niedokrwinnego mózgu

Oszacowanie ryzyka zostało przeprowadzone na podstawie narażenia układowego i nie wiadomo, jakie ma zastosowanie w przypadku leczenia miejscowego.

Stosowanie terapii estrogenowej oraz estrogenowo-progestagenowej wiąże się z nawet 1,5-krotnym zwiększeniem względnego ryzyka udaru niedokrwinnego. Ryzyko udaru krwotocznego nie jest zwiększone podczas stosowania HTZ.

To względne ryzyko nie jest zależne od wieku ani długości stosowania, ponieważ jednak ryzyko wyjściowe udaru w dużym stopniu zależy od wieku, ogólne ryzyko udaru u kobiet stosujących HTZ wzrasta z wiekiem, patrz punkt 4.4.

Łączone badanie WHI — dodatkowe ryzyko udaru niedokrwinnego* przez 5 lat stosowania

Grupa wiekowa (lata)	Częstotliwość na 1000 kobiet w grupie otrzymującej placebo przez 5 lat	Współczynnik ryzyka i 95% przedział ufności	Dodatkowe przypadki na 1000 użytkowników przez 5 lat stosowania
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

* Nie wprowadzono rozróżnienia pomiędzy udarem niedokrwinnym a krwotocznym.

W związku z terapią estrogenowo-progestagenową zgłaszano inne działania niepożądane. Oszacowanie ryzyka zostało przeprowadzone na podstawie narażenia układowego i nie wiadomo, jakie ma zastosowanie w przypadku leczenia miejscowego:

- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, skaza krwotoczna naczyńniowa;
- prawdopodobieństwo otępienia w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 4.4);
- choroba pęcherzyka żółciowego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#)*.

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

Punkt 4.9 Przedawkowanie

[W tym punkcie należy zamieścić poniższy tekst. Dotychczasową treść należy usunąć.]

Działania niepożądane, takie jak dolegliwości ze strony układu pokarmowego, nudności, itp., mogą wystąpić po przypadkowym lub zamierzonym podaniu dużych ilości produktu [nazwa własna]. Stosuje się leczenie objawowe.

Punkt 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

[...]

[Poniższy tekst należy usunąć z treści tego punktu]

Produkt [nazwa własna] zawiera jako substancję czynną 17 β -estradiol, naturalny hormon płciowy, w stężeniu 0,01%. Estradiol jest najsilniejszym naturalnym estrogenem o działaniu wewnątrzkomórkowym. Oprócz typowego działania hormonalnego w okresie rozrodczym, estradiol wywiera również charakterystyczny wpływ na skórę. Przy stężeniu około $\geq 0,01\%$ leku stosowanego miejscowo lub układowo estradiol rozszerza naczynia włosowate i pobudza ogólny przepływ krwi. Estrogeny stymulują proliferację komórek nabłonkowych w narządach płciowych oraz drogach moczowych, a także powodują nasilenie syntezy kolagenu w skórze.

Podobnie do innych hormonów sterydowych, estradiol wywiera bezpośredni wpływ na informację genetyczną (DNA) za pomocą specyficznych receptorów. Estradiol wpływa więc na transkrypcję (syntezę RNA) i tym samym pobudza syntezę specyficznych białek. Dodatkowo estradiol wywiera szybkie działanie niegenomowe (przewodzenie sygnałów).

[W tym punkcie należy zamieścić poniższy tekst.]

Substancja czynna, którą jest syntetyczny 17β -estradiol, jest identyczna pod względem chemicznym i biologicznym z endogennym estradiolem ludzkim.

Endogenne 17β -estradiol warunkuje i utrzymuje pierwszo- i drugorzędowe cechy płciowe u kobiet. 17β -estradiol wywiera wpływ biologiczny poprzez liczne specyficzne receptory estrogenowe. Receptory hormonów steroidowych są związane z DNA komórek i pobudzają syntezę specyficznych białek.

Dojrzewanie komórek nabłonka pochwy jest zależne od estrogenów. Estrogeny zwiększają liczbę komórek z warstwy powierzchniowej i pośredniej oraz zmniejszają liczbę komórek z warstwy podstawnej w badaniu cytologicznym.

Estrogeny utrzymują pH pochwy w prawidłowym zakresie (4,5), co sprzyja rozwojowi prawidłowej flory bakteryjnej.

Punkt 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

[W tym punkcie należy zamieścić poniższy tekst. Dotychczasową treść należy usunąć.]

Przy stosowaniu dopochwowym estradiol jest wchłaniany z warstwy nabłonkowej pochwy i dostaje się do krwioobiegu w stężeniu, które przemijająco przekracza zakres właściwy dla wieku pomenopauzalnego.

Po podaniu pojedynczej dawki 2 g produktu [nazwa własna] stwierdzono następujące wartości, równoważne 200 μg E2: $\text{AUC}_{0-\infty} = 887,5 \text{ pg/ml}\cdot\text{h}$; $\text{AUC}_{0-\text{tz}} = 799,5 \text{ pg/ml}\cdot\text{h}$; $C_{\text{max}} = 86,2 \text{ pg/ml}$. Średnia geometryczna okresu półtrwania E2 wynosiła 5,05 godziny przy dużej zmienności międzyosobniczej. W innym badaniu średnie stężenie estradiolu w surowicy w punkcie wyjściowym oraz w dniu 31. (tj. około 36 godz. po podaniu leku badanego w dniu 29.) wynosiło odpowiednio 6,4 pg/ml i 15,1 pg/ml w grupie przyjmującej produkt [nazwa własna] oraz odpowiednio 4,4 pg/ml i 6,2 pg/ml w grupie otrzymującej placebo.

Estradiol jest szybko metabolizowany w wątrobie i przewodzie pokarmowym do estronu, a następnie do estriolu. Przekształcenie estradiolu do estriolu jest nieodwracalne. Ponad 95% estriolu jest wydalone z moczem, głównie w postaci glukuronidów.

Punkt 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

[W tym punkcie należy zamieścić poniższy tekst. Dotychczasową treść należy usunąć.]

17β -estradiol jest dobrze znaną substancją. Badania niekliniczne nie dostarczyły istotnych dodatkowych danych w zakresie bezpieczeństwa klinicznego poza już umieszczonymi w innych punktach ChPL.

Punkt 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

[Poniższy tekst należy usunąć z treści tego punktu]

[...] i stosowanie na skórę zewnętrznych narządów płciowych.

II. Ulotka dołączona do opakowania

[Istniejąca informacja o produkcie zostanie zmieniona (zamieszczenie, zmiana lub usunięcie tekstu, jeżeli to konieczne), aby odzwierciedlić uzgodnioną treść, jak podano poniżej]

1. CO TO JEST LEK [nazwa własna] I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

[Cały poniższy tekst należy usunąć z treści tego punktu]

Lek [nazwa własna] jest kremem do stosowania dopochwowego, zawierającym estradiol.

Lek [nazwa własna] jest stosowany:

w leczeniu zaburzeń zanikowych pochwy i sromu spowodowanych niedoborem estrogenów, np. zanikowego zapalenia pochwy, trudności w trakcie stosunku płciowego, zwężenia pochwy, atrofi sromu połączonej z pieczeniem i swiędem.

[W tym punkcie należy zamieścić poniższy tekst.]

Lek [nazwa własna] jest kremem do stosowania dopochwowego, zawierającym estradiol

- Estradiol jest żeńskim hormonem płciowym.
- Należy do grupy leków nazywanych estrogenami.
- Jest on identyczny, jak estradiol wytwarzany przez jajniki.

Lek [nazwa własna] należy do grupy leków pod nazwą miejscowej hormonoterapii zastępczej (HTZ).

Stosuje się go w celu łagodzenia objawów menopauzy w obrębie pochwy, takich jak suchość lub podrażnienie. Zjawisko to jest w medycynie określane jako atrofia pochwy. Jest ono spowodowane spadkiem stężenia estrogenów w organizmie. Dochodzi do niego naturalnie po menopauzie.

Lek [nazwa własna] działa poprzez zastąpienie estrogenów wytwarzanych w warunkach prawidłowych w jajnikach. Umieszcza się go w pochwie, aby hormon był uwalniany tam, gdzie powinien działać. Lek może łagodzić dyskomfort w obrębie pochwy.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku [nazwa własna]

[Należy zastąpić dotychczasową treść tego punktu poniższym tekstem.]

Podczas stosowania leku [nazwa własna] po każdym podaniu dochodzi do przemijającego zwiększenia stężenia estradiolu w osoczu powyżej zakresu fizjologicznego właściwego dla kobiet po menopauzie. Dlatego ze względów bezpieczeństwa nie należy stosować leku [nazwa własna] dłużej niż przez 4 tygodnie.

Nie należy stosować leku [nazwa własna] podczas przyjmowania innych produktów HTZ, takich jak tabletki, plastry lub żel estrogenowy, wykorzystywanych w leczeniu uderzeń gorąca lub zapobieganiu osteoporozie

Wywiad medyczny i regularne kontrole

Stosowanie HTZ wiąże się z ryzykiem, które należy rozważyć przed podjęciem decyzji o stosowaniu leku [nazwa własna] lub o kontynuacji jego stosowania.

Przed rozpoczęciem (lub ponownym rozpoczęciem) stosowania HTZ lekarz przeprowadzi z pacjentką indywidualny i rodzinny wywiad medyczny. Lekarz może zdecydować o przeprowadzeniu badania fizykalnego. Może to obejmować badanie piersi i (lub) badanie ginekologiczne w razie konieczności.

Należy regularnie brać udział w badaniach przesiewowych piersi zgodnie z zaleceniem lekarza.

Kiedy nie stosować leku [nazwa własna]

- jeśli u pacjentki stwierdzono **uczulenie** (nadwrażliwość) na **estradiol** lub którykolwiek z pozostałych składników leku [nazwa własna] (wymienionych w punkcie 6 „Inne informacje”);
- jeśli u pacjentki występuje, występował lub jest podejrzewany **rak piersi**;
- jeśli u pacjentki występuje, występował lub jest podejrzewany **nowotwór zależny od estrogenu**, taki jak rak błony śluzowej macicy (endometrium);
- jeśli u pacjentki występuje jakiegokolwiek **niewyjaśnione krwawienie z pochwy**;
- jeśli u pacjentki występuje nadmierne **pogrubienie wyściółki macicy** (przerost endometrium), które nie jest leczone;
- jeśli u pacjentki występuje lub występował **skrzep w żyłę** (zakrzepica), np. w nogach (zakrzepica żył głębokich) lub płucach (zatorowość płucna);
- jeśli u pacjentki występują **zaburzenia krzepnięcia krwi** (takie jak niedobór białka C, białka S lub antytrombiny);
- jeśli u pacjentki występuje lub niedawno wystąpiła choroba spowodowana skrzepami w tętnicach, taka jak **zawał serca**, **udar mózgu** lub **dusznica bolesna**;
- jeśli u pacjentki występuje lub występowała **choroba wątroby** i wyniki badań czynnościowych wątroby nie uległy normalizacji;
- jeśli u pacjentki występuje rzadka choroba krwi — **porfiria** — przekazywana rodzinnie (dziedziczna).

Jeżeli którekolwiek z wymienionych powyżej schorzeń wystąpi u pacjentki po raz pierwszy podczas stosowania leku [nazwa własna], należy natychmiast przerwać leczenie i bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Kiedy zachować szczególną ostrożność, stosując lek [nazwa własna]

Jeśli u pacjentki występuje bądź występowało którekolwiek ze schorzeń wymienionych poniżej, powinna ona poinformować o tym lekarza przed rozpoczęciem leczenia. W takim przypadku należy odbywać częstsze wizyty kontrolne u lekarza. Lek [nazwa własna] jest stosowany w krótkoterminowym (trwającym 4 tygodnie), miejscowym leczeniu w obrębie pochwy i jego wchłanianie do krwiobiegu jest mniejsze. Jest więc mniej prawdopodobne, że wymienione niżej schorzenia mogą nawrócić lub ulec zaostrzeniu podczas stosowania leku [nazwa własna]:

- astma;
- padaczka;
- cukrzyca;
- kamica żółciowa;
- nadciśnienie tętnicze;
- migreny lub nasilone bóle głowy;
- choroba wątroby, taka jak łagodny nowotwór wątroby;
- obecność fragmentów śluzówki macicy poza macicą (endometrioza) lub nadmierny rozrost wyściółki macicy (hiperplazja endometrium) w wywiadzie;
- choroba wpływająca na błonę bębenkową i słuch (otoskleroza);
- choroba układu odpornościowego, w przebiegu której może dochodzić do zajęcia licznych narządów (toczeń rumieniowaty układowy, SLE);
- zwiększone ryzyko zachorowania na złośliwy nowotwór zależny od estrogenu (spowodowane np. wystąpieniem raka piersi u matki, siostry lub babki);
- zwiększone ryzyko wystąpienia skrzepów krwi (patrz „skrzep w żyłę (zakrzepica)”);
- włókniaki macicy;
- znacznie zwiększone stężenie tłuszczów we krwi (triglicerydów);
- znacznie zwiększona retencja płynów spowodowana chorobą serca lub nerek.

Nie należy stosować leku [nazwa własna] podczas przyjmowania innych produktów HTZ, takich jak tabletki, plastry lub żel estrogenowy, wykorzystywanych w leczeniu uderzeń gorąca lub zapobieganiu osteoporozie.

Należy przerwać stosowanie leku [nazwa własna] i natychmiast skontaktować się z lekarzem

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z wymienionych niżej objawów podczas stosowania HTZ:

- migrenowy ból głowy, występujący po raz pierwszy;
- zażółcenie skóry lub białek oczu (żółtaczką). Mogą to być oznaki choroby wątroby;
- znaczne zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi (objawy: ból głowy, zmęczenie, zawroty głowy);
- którekolwiek ze schorzeń wymienionych w punkcie „Kiedy nie stosować leku [nazwa własna]”.

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę.

W przypadku wystąpienia oznak zakrzepu, takich jak:

- bolesny obrzęk i zaczerwienienie nóg;
- nagły ból w klatce piersiowej;
- trudności z oddychaniem.

Więcej informacji zamieszczono w punkcie „Skrzepy w żyłę (zakrzepica)”.

Poniższe zagrożenia dotyczą wszystkich leków HTZ przenikających do krwiobiegu. Nie wiadomo, jakie zastosowanie mają te zagrożenia w przypadku leczenia miejscowego, takiego jak stosowanie leku [nazwa własna].

HTZ i rak

Nadmierny rozrost wyściółki macicy (przerost endometrium) i rak wyściółki macicy (rak endometrium)

Długotrwałe stosowanie estrogenowej HTZ zwiększa ryzyko rozwoju raka wyściółki macicy (endometrium). Nie wiadomo, czy długoterminowe (powyżej jednego roku) lub powtarzane stosowanie miejscowych dopochwowych produktów estrogenowych wiąże się z podobnym ryzykiem.

W przypadku wystąpienia **krwawienia lub plamienia w trakcie cyklu** na ogół nie ma powodu do zmartwienia, jednakże należy umówić się na wizytę lekarską. Może to być oznaka rozrostu endometrium.

Rak piersi

Dowody sugerują, że ryzyko raka piersi może być wyższe w przypadku kobiet, które w ramach HTZ stosują złożone preparaty estrogenowo-progestagenowe oraz prawdopodobnie również preparaty estrogenowe. Dodatkowe ryzyko zależy od długości stosowania HTZ. Dodatkowe ryzyko uwidacznia się po kilku latach. Jednakże powraca do normy po kilku latach (maksymalnie 5) po przerwaniu leczenia.

U kobiet po usunięciu macicy, stosujących estrogenową HTZ przez 5 lat, wystąpił nieznaczny lub żaden wzrost ryzyka raka piersi.

Porównanie

Wśród około 9 do 14 na 1000 kobiet niestosujących HTZ w wieku od 50 do 79 lat należy spodziewać się rozpoznania raka piersi w ciągu 5 lat. Wśród kobiet w wieku 50 do 79 lat, stosujących estrogenową HTZ przez 5 lat liczba przypadków wyniesie od 13 do 20 na 1000 użytkowniczek (tj. dodatkowe 4 do 6 przypadków).

Należy regularnie badać piersi. Należy skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia zmian, takich jak:

- dołki w skórze;
- zmiany w obrębie sutka;
- wszelkie widoczne lub wyczuwalne guzki.

Rak jajnika

Rak jajnika jest rzadką chorobą. U kobiet stosujących HTZ przez przynajmniej 5 do 10 lat odnotowano nieznacznie zwiększone ryzyko raka jajnika.

U około 2 na 1000 kobiet niestosujących HTZ w wieku od 50 do 69 lat należy spodziewać się rozpoznania raka jajnika w ciągu 5 lat. Wśród kobiet stosujących HTZ przez 5 lat liczba przypadków wyniesie od 2 do 3 na 1000 użytkowniczek (tj. 1 dodatkowy przypadek).

Wpływ HTZ na czynność serca i układu krążenia

Skrzepy w żyłach (zakrzepica)

Ryzyko powstawania skrzepów w żyłach jest około od 1,3- do 3-krotnie wyższe u kobiet stosujących HTZ niż w przypadku kobiet niestosujących tych leków, szczególnie w pierwszym roku stosowania.

Skrzepy mogą mieć poważne skutki, a jeżeli dotrą do płuc, mogą powodować ból w klatce piersiowej, brak tchu, omdlenie, a nawet zgon.

Prawdopodobieństwo wystąpienia skrzepów w żyłach zwiększa się z wiekiem i w przypadku wystąpienia któregośkolwiek z poniższych czynników. Należy powiadomić lekarza w przypadku wystąpienia którychkolwiek z wymienionych okoliczności:

- pacjentka nie jest w stanie chodzić przez dłuższy czas z powodu poważnego zabiegu operacyjnego, urazu lub choroby;
- pacjentka ma dużą nadwagę ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$);
- u pacjentki występują problemy z krzepnięciem krwi, wymagające długoterminowego przyjmowania leku stosowanego w zapobieganiu powstawaniu skrzepów;
- jeżeli u kogokolwiek z bliskiej rodziny pacjentki dochodziło w przeszłości do powstawania skrzepów w nodze, płucu lub innym narządzie;
- u pacjentki występuje toczeń rumieniowaty układowy (SLE);
- u pacjentki występuje rak.

Oznaki wystąpienia skrzepu zamieszczono w części „Przerwać stosowanie leku [nazwa własna] i natychmiast skontaktować się z lekarzem”.

Porównanie

W przypadku kobiet niestosujących HTZ szacuje się, że liczba przypadków zakrzepicy żyłnej w ciągu 5 lat wynosi zwykle od 4 do 7 na 1000 kobiet w wieku od 50 do 59 lat.

Wśród kobiet w wieku od 50 do 59 lat, stosujących estrogenowo-progestagenową HTZ przez 5 lat, liczba przypadków wyniesie od 9 do 12 na 1000 użytkowniczek (tj. dodatkowe 5 przypadków).

Wśród kobiet w wieku od 50 do 59 lat po usunięciu macicy, stosujących estrogenową HTZ przez 5 lat, liczba przypadków wyniesie od 5 do 8 na 1000 użytkowniczek (tj. dodatkowy 1 przypadek).

Choroba serca (zawał serca)

Nie ma dowodów na to, że HTZ zapobiega zawałowi serca.

U kobiet w wieku powyżej 60 lat, które stosują estrogenowo-progestagenową HTZ, ryzyko choroby serca jest nieznacznie wyższe niż w przypadku kobiet niestosujących HTZ.

U kobiet po usunięciu macicy, stosujących leczenie estrogenami ryzyko choroby serca nie jest zwiększone.

Udar mózgu

Ryzyko udaru jest około 1,5 wyższe u kobiet stosujących HTZ niż w przypadku kobiet niestosujących tych leków. Liczba dodatkowych przypadków udaru mózgu spowodowanych stosowaniem HTZ wzrasta z wiekiem.

Porównanie

W przypadku kobiet niestosujących HTZ szacuje się, że liczba przypadków udaru mózgu w ciągu 5 lat wynosi zwykle 8 na 1000 kobiet w wieku od 50 do 59 lat. Wśród kobiet w wieku 50 do 59 lat, stosujących HTZ liczba przypadków wyniesie 11 na 1000 użytkowniczek przez 5 lat (tj. dodatkowe 3 przypadki).

Inne schorzenia

HTZ nie zapobiega utracie pamięci. Uzyskano pewne dane świadczące o zwiększonym ryzyku utraty pamięci u kobiet w wieku powyżej 65 lat, które rozpoczęły stosowanie HTZ. Należy zasięgnąć porady lekarza.

Uwaga

Alkohol cetylowo-stearylowy może powodować miejscowe podrażnienie skóry (np. kontaktowe zapalenie skóry).

Nie należy stosować leku [nazwa własna] bezpośrednio przed stosunkiem płciowym ani jako środka nawilżającego, aby uniknąć potencjalnych działań niepożądanych u partnera.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku [nazwa własna] jednocześnie z wyrobami wykonanymi z lateksu (np. prezerwatywy, kapturki dopochwowe), gdyż zawiera substancje pomocnicze (inne składniki, w szczególności stearyniany), mogące zmniejszyć funkcjonalność takich produktów, tym samym zmniejszając ich niezawodność.

Należy zachować ostrożność przy umieszczaniu aplikatora w pochwie w przypadku dużej wrażliwości skóry pochwy.

Stosowanie innych leków

Nie przeprowadzono badań nad interakcjami leku [nazwa własna] z innymi produktami leczniczymi.

Ciąża i karmienie piersią

Lek [nazwa własna] jest przeznaczony do stosowania wyłącznie u kobiet po menopauzie. Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę, należy przerwać stosowanie leku [nazwa własna] i skontaktować się z lekarzem. Leku [nazwa własna] nie należy stosować podczas karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak potwierdzonego wpływu.

3. Jak stosować lek [nazwa własna]

[Poniższy tekst należy umieścić w niniejszym punkcie w miejscu dotychczasowej treści]

Lek [nazwa własna] należy zawsze stosować zgodnie z instrukcją zawartą w tej ulotce. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Dawkowanie, sposób podawania i długość stosowania

O ile lekarz nie zalecił inaczej, do leku [nazwa własna] mają zastosowanie następujące informacje. Należy zawsze przestrzegać wskazówek dotyczących stosowania. W przeciwnym wypadku lek [nazwa własna] może nie działać prawidłowo.

Jak stosować lek [nazwa własna]

Lek [nazwa własna] jest kremem do stosowania dopochwowego.

Doświadczenie w leczeniu kobiet w wieku powyżej 65 lat jest ograniczone.

Stosowanie leku [nazwa własna] można zacząć w dowolnym dniu.

Lek [nazwa własna] należy podawać za pomocą aplikatora.

Przed położeniem się wieczorem do łóżka należy podać jedną dawkę za pomocą wypełnionego aplikatora (= 2 g kremu). W pierwszych tygodniach stosowania, lek [nazwa własna] należy stosować co drugi dzień, czyli w odstępach 48-godzinnych, a następnie dwa razy w tygodniu (dawka podtrzymująca). Po każdym podaniu aplikator należy przemyć ciepłą wodą. Długość leczenia nie powinna przekraczać 4 tygodni. Nie należy stosować pozostałej zawartości po zakończeniu cyklu leczenia.

[W tym punkcie umieszczony jest opis zastosowania kremu przy pomocy aplikatora. Ta część punktu 3 nie została zmieniona podczas tej procedury]

[...]

[Po punkcie „Czyścić aplikator po użyciu” należy zamieścić następujący tekst]

W przypadku uszkodzenia aplikatora nie wolno go używać i należy powiadomić producenta.

Jak długo należy stosować lek [nazwa własna]?

Leku [nazwa własna] nie należy stosować dłużej niż 4 tygodnie.

Nie wiadomo, czy przedłużone leczenie lub powtórzone cykle leczenia powodują rozrost wyściółki macicy (przerost endometrium) i raka wyściółki macicy (rak endometrium). Z tego powodu nie zaleca się przedłużonego leczenia powyżej 4 tygodni. Jeżeli po 4 tygodniach objawy atrofii pochwy nie ustępują, należy rozważyć alternatywne metody leczenia. Należy porozmawiać z lekarzem.

W przypadku wystąpienia krwawienia lub plamienia w trakcie cyklu należy przerwać stosowanie leku [nazwa własna]. Na ogół nie ma powodu do zmartwienia, jednakże należy umówić się na wizytę lekarską.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku [nazwa własna]

W przypadku jednorazowego zastosowania większej niż zalecana dawki leku [nazwa własna] mogą wystąpić takie działania niepożądane jak nudności. Należy zgłosić się do lekarza lub farmaceuty.

Pominięcie zastosowania leku [nazwa własna]

Nie należy stosować dawki podwójnej leku [nazwa własna] w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy kontynuować leczenie bez zmian.

Przerwanie stosowania leku [nazwa własna]

Lekarz wyjaśni pacjentce skutki przerwania leczenia oraz poinformuje, kiedy można je przerwać. Omówi z nią również inne możliwości leczenia.

4. Możliwe działania niepożądane

[Poniższy tekst należy umieścić w niniejszym punkcie w miejscu dotychczasowej treści]

Jak każdy lek, lek [nazwa własna] może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane, które wymieniono poniżej, dzieli się ze względu na częstość występowania w następujący sposób:

Bardzo częste:	występujące częściej niż u 1 na 10 pacjentek
Częste:	występujące u 1 do 10 na 100 pacjentek
Niezbyt częste:	występujące u 1 do 10 na 1000 pacjentek
Rzadkie:	występujące u 1 do 10 na 10 000 pacjentek
Bardzo rzadkie:	występujące rzadziej niż u 1 na 10 000 pacjentek
Częstość nieznana:	nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Niezbyt częste: mogą przejściowo wystąpić łagodne podrażnienia miejscowe (np. świąd, pieczenie) i niewielkie upławy.

Bardzo rzadkie: reakcje alergiczne.

Przy doustnym i (lub) przezskórnym leczeniu estrogenami mogą również wystąpić następujące działania niepożądane:

- Choroba pęcherzyka żółciowego
- Różne zaburzenia skórne:
 - o przebarwienia skóry, szczególnie w obrębie twarzy i szyi, nazywane „plamami ciążowymi” (ostuda);
 - o bolesne, czerwone guzki na skórze (rumień guzowaty);
 - o wysypka z zaczerwienieniem lub pęcherzami w kształcie pierścienia (rumień wielopostaciowy).

Częste

Depresja, wypadanie włosów, ból stawów, skurcze mięśni nóg, nieprawidłowe krwawienia z pochwy, bolesność piersi, tkliwość piersi, wydzielina z piersi, zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała, zwiększone stężenie tłuszczów we krwi (triglicerydów)

Niezbyt częste

Zapalenie pochwy, w tym grzybicze zakażenie narządów płciowych, zmiany w popędzie seksualnym, zaburzenia nastroju, zawroty głowy, ból głowy, migrena, nerwowość, nietolerancja szkielek kontaktowych, skrzepy w żyłach (zakrzepica), nudności, wzdęcia, ból brzucha, hirsutyzm, świąd, wysypka, obrzęk

Z doustnym i (lub) przezskórnym leczeniem estrogenami wiążą się również następujące działania niepożądane:

- rak piersi;
- przerost i rak endometrium;
- rak jajnika;
- skrzepy w żyłach w obrębie nóg lub płuc (żylna choroba zakrzepowo-zatorowa);
- choroba serca;
- udar mózgu;
- prawdopodobieństwo utraty pamięci w przypadku rozpoczęcia HTZ po ukończeniu 65 lat.

Więcej informacji o tych działaniach niepożądanych zawiera punkt 2.

Jeśli wystąpią działania niepożądane, należy zwrócić się do <lekarza>, <farmaceuty> lub <pielęgniarki>. Dotyczy to również możliwych działań niepożądanych niewymienionych w tej ulotce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do **krajowego systemu zgłaszania zgodnie z listą w załączniku V***. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

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

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Część B. — Produkty lecznicze zawierające 0,005% w/w estradiolu/0,4% w / w prednizolonu

[Istniejąca informacja o produkcie zostanie zmieniona (zamieszczenie, zmiana lub usunięcie tekstu, jeżeli to konieczne), aby odzwierciedlić uzgodnioną treść, jak podano poniżej]

I. Charakterystyka produktu leczniczego

Punkt 4.1 — Wskazania do stosowania

[Treść wskazania należy usunąć, a w jego miejscu należy umieścić poniższy tekst]

W początkowym, krótkotrwałym leczeniu zewnętrznym ostrych i łagodnych schorzeń, zapalenia, pieczenia lub swędzenia skóry w obrębie zewnętrznych narządów płciowych u kobiet po menopauzie w przypadkach, kiedy jest wskazane stosowanie łagodnie działających kortykosteroidów i estradiolu.

Punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

[Należy zamieścić poniższy tekst, zastępując nim dotychczasową treść w odpowiednich punktach]

Cienką warstwę leku [nazwa własna] (około 1 cm kremu) nakłada się palcami raz na dobę na zmienione chorobowo obszary zewnętrznych żeńskich narządów płciowych, a następnie delikatnie wciera.

Maksymalna dawka wynosi raz na dobę.

Leku [nazwa własna] nie stosuje się dopochwowo ani nie umieszcza w innej części wewnętrznych narządów płciowych.

W większości przypadków lek [nazwa własna] stosuje się przez 2–3 tygodnie. Nie zaleca się stosowania leku dłużej niż 4 tygodnie ze względu na możliwe narażenie układowe na estradiol w czasie leczenia. Dodatkowo, ponieważ lek [nazwa własna] zawiera kortykosteroid prednizolon, może wystąpić atrofia skóry, co potencjalnie może wzmocnić narażenie układowe na estradiol.

[Poniższy tekst należy usunąć z treści tego punktu]

Lekarz zdecydował o czasie trwania leczenia oraz czy konieczne jest dalsze stosowanie kremu bez kortykosteroidów, z wysoką dawką estradiolu lub kremu bez substancji czynnych.

[W tym punkcie należy zamieścić poniższy tekst]

Leku [nazwa własna] nie należy stosować u dzieci i młodzieży.

Punkt 4.3 Przeciwwskazania

[Niniejszy punkt powinien zawierać cały poniższy tekst]

Leku [nazwa własna] nie należy stosować w następujących przypadkach:

- znana nadwrażliwość na estradiol, prednizolon, alkohol cetylowo-stearylowy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku [nazwa własna];
- rozpoznane lub podejrzewane nowotwory zależne od estrogenu złośliwe lub łagodne, np. mięśniaki macicy, rak endometrium);
- nowotwór złośliwy zależny od estrogenu w wywiadzie;
- nieokreślone krwawienia z dróg rodnych;
- nieleczone przerost endometrium;
- schorzenia skórne w obrębie zewnętrznych narządów płciowych, spowodowane zakażeniami bakteryjnymi, grzybiczymi lub wirusowymi.

Punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

[W tym punkcie należy zamieścić poniższy tekst. Stosowne fragmenty dotychczasowego tekstu należy odpowiednio zmienić]

Stosowanie leku [nazwa własna] należy prowadzić jedynie pod ścisłym nadzorem klinicznym. W przypadku pojawienia się krwawień z narządów płciowych leczenie należy przerwać, aby przeprowadzić odpowiednie badania diagnostyczne, w tym dopochwowe USG i biopsję endometrium, w celu wykluczenia przerostu lub nowotworów złośliwych błony śluzowej macicy.

Stymulacja estrogenami stosowanymi w monoterapii może prowadzić do przednowotworowych zmian w przetrwałych ogniskach endometriozy. Należy zatem zachować ostrożność przy stosowaniu tego produktu u kobiet po histerektomii z powodu endometriozy, szczególnie w przypadku zdiagnozowania u nich przetrwałej endometriozy.

[Poniższy tekst należy usunąć z treści tego punktu]

Lek [nazwa własna] można stosować jedynie z zachowaniem szczególnej ostrożności, po przeprowadzeniu dokładnej oceny klinicznej ryzyka i korzyści, w następujących przypadkach:

- nowotwór zależny od estrogenu złośliwy w wywiadzie;
- nowotwory macicy (mięśniaki i włókniaki macicy).

Przedłużone stosowanie leku [nazwa własna] na dużym obszarze jest możliwe jedynie z zachowaniem szczególnej ostrożności, po przeprowadzeniu dokładnej oceny klinicznej ryzyka i korzyści, w przypadku:

- endometriozy.

[W tym punkcie należy zamieścić poniższy tekst. Stosowne fragmenty dotychczasowego tekstu należy odpowiednio zmienić]

Leku [nazwa własna] nie należy używać bezpośrednio przed stosunkiem płciowym ani jako środka nawilżającego.

[Poniższy tekst należy usunąć z treści tego punktu]

Przy przedłużonym stosowaniu niezbędne jest dalsze monitorowanie pod kątem potencjalnego działania układowego. W ramach środków ostrożności leku [nazwa własna] nie należy stosować u dzieci i młodzieży.

Punkt 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

[W tym punkcie należy zamieścić poniższy tekst]

Brak dostępnych danych.

[Poniższy tekst należy usunąć z treści tego punktu]

Nieznane.

Punkt 4.8 Działania niepożądane

[W tym punkcie należy zamieścić poniższy tekst. Stosowne fragmenty dotychczasowego tekstu należy odpowiednio zmienić]

Niezbędne jest dalsze monitorowanie potencjalnych układowych działań niepożądanych i atrofii skóry. Z tego powodu nie zaleca się przedłużonego leczenia (> 4 tygodni).

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$)
Zaburzenia ogólne i dolegliwości w miejscu podania	przemijające, łagodne podrażnienie skóry (np. pieczenie, rumień)	reakcja nadwrażliwości skórnej (alergiczny wyprysk kontaktowy)
Zaburzenia czynności układu rozrodczego i piersi	plamienie	

[...]

[W tym punkcie należy zamieścić poniższy tekst.]

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#)*.

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

Punkt 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

[...]

Estradiol

[W tym punkcie należy zamieścić poniższy tekst. Stosowne fragmenty dotychczasowego tekstu należy odpowiednio zmienić]

Lek [nazwa własna] zawiera 17 β -estradiol (0,005%) jako substancję czynną. Estradiol jest najsilniejszym naturalnym estrogenem o działaniu wewnątrzkomórkowym.

[Cały poniższy tekst należy usunąć z treści tego punktu]

Oprócz typowego działania hormonalnego w okresie rozrodczym, estradiol w wyższym stężeniu wywiera również charakterystyczny wpływ na skórę. Przy stężeniu około $\geq 0,01\%$ leku stosowanego miejscowo lub układowo estradiol rozszerza naczynia włosowate i pobudza ogólny przepływ krwi. Estrogeny stymulują proliferację komórek nabłonkowych w narządach płciowych oraz drogach moczowych, a także powodują nasilenie syntezy kolagenu w skórze.

Podobnie do innych hormonów sterydowych, estradiol po podaniu układowym wywiera bezpośredni wpływ na informację genetyczną (DNA) za pomocą specyficznych receptorów. Estradiol wpływa więc na transkrypcję (syntezę RNA) i tym samym pobudza syntezę specyficznych białek. Dodatkowo estradiol wywiera szybkie działanie niegenomowe (przewodzenie sygnałów).

[...]

Prednizolon

[W tym punkcie należy zamieścić poniższy tekst. Stosowne fragmenty dotychczasowego tekstu należy odpowiednio zmienić]

Według aktualnego standardowego systemu klasyfikacji miejscowo stosowanych kortykosteroidów, tj. słabe (I), średnio silne (II), silne (III) i bardzo silne (IV), prednizolon, bardzo zbliżony do naturalnego hydrokortyzonu (= kortyzolu), należy do grupy pierwszej. Prednizolon jest więc szczególnie wskazany w leczeniu zapalnych chorób skóry z powodu swoich słabych właściwości przeciwzapalnych, przeciwalergicznym i przeciwświądowym.

Punkt 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Estradiol

[W tym punkcie należy zamieścić poniższy tekst. Stosowne fragmenty dotychczasowego tekstu należy odpowiednio zmienić]

Nie przeprowadzono badań dotyczących wchłaniania estradiolu przez skórę kobiecych zewnętrznych narządów płciowych podczas stosowania [nazwa własna].

[...]

II. Ulotka dołączona do opakowania

[Istniejąca informacja o produkcie zostanie zmieniona (zamieszczenie, zmiana lub usunięcie tekstu, jeżeli to konieczne), aby odzwierciedlić uzgodnioną treść, jak podano poniżej]

1. CO TO JEST LEK [nazwa własna] I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

[nazwa własna] jest lekiem zawierającym estradiol i prednizolon.

Wskazania do stosowania (miejsca stosowania):

[Treść wskazania należy usunąć, a w jego miejscu należy umieścić poniższy tekst]

W początkowym, krótkotrwałym leczeniu zewnętrznym ostrych i łagodnych schorzeń, zapalenia, pieczenia lub swędzenia skóry w obrębie zewnętrznych narządów płciowych u kobiet po menopauzie w przypadkach, kiedy jest wskazane stosowanie łagodnie działających kortykosteroidów i estradiolu.

[Poniższy tekst należy usunąć]

Krem [nazwa własna] jest przeznaczony do stosowania u kobiet z zaburzeniami zanikowymi sromu spowodowanymi niedoborem estrogenów oraz z liszajem twardzinowym (długotrwałe, swędzące zmiany skórne) na zewnętrznych narządach płciowych.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU [nazwa własna]

Kiedy nie stosować leku [nazwa własna]

[Niniejszy punkt powinien zawierać wyłącznie cały poniższy tekst]

- jeżeli u pacjentki stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na estradiol, prednizolon, alkohol cetylowo-stearylowy lub na którykolwiek składnik leku [nazwa własna];
- jeśli u pacjentki występuje lub jest podejrzewany łagodny lub złośliwy nowotwór zależny od estrogenów, taki jak włókniaki macicy lub rak wyściółki macicy;
- jeśli u pacjentki kiedykolwiek występowały estrogenozależne nowotwory złośliwe;
- jeśli u pacjentki występują niezdiagnozowane krwawienia z pochwy;
- jeśli u pacjentki występuje nieleczony przerost endometrium (tj. pogrubienie wyściółki macicy);
- jeśli u pacjentki występują schorzenia skórne w obrębie zewnętrznych narządów płciowych, spowodowane zakażeniami bakteryjnymi, grzybiczymi lub wirusowymi.

Kiedy zachować szczególną ostrożność, stosując lek [nazwa własna]

[W tym punkcie należy zamieścić poniższy tekst. Stosowne fragmenty dotychczasowego tekstu należy odpowiednio zmienić]

- Lek [nazwa własna] powinien być zawsze stosowany pod nadzorem lekarza. W szczególności w przypadku pojawienia się nieoczekiwanych krwawień z narządów płciowych należy przerwać stosowanie leku [nazwa własna] i zasięgnąć porady lekarza.
- Jeśli u pacjentki występuje lub występowała endometrioza i jeśli wykonano u niej histerektomię (usunięcie macicy).
- W przypadku stosowania leku [nazwa własna] jednocześnie z wyrobami wykonanymi z lateksu (np. prezerwatywy, kapturki dopochwowe). Lek zawiera składniki nieczynne (w szczególności stearyniany), mogące zmniejszyć funkcjonalność takich wyrobów, tym samym zmniejszając ich niezawodność.
- Nie należy stosować leku [nazwa własna] bezpośrednio przed stosunkiem płciowym ani jako środka nawilżającego.

[Poniższy tekst należy usunąć]

Przy przedłużonym stosowaniu należy zwracać uwagę na potencjalne działanie układowe (mające wpływ na cały organizm).

W ramach środków ostrożności leku [nazwa własna] nie należy stosować u dzieci i młodzieży.

[...]

3. JAK STOSOWAĆ LEK [nazwa własna]

[...]

[W tym punkcie należy zamieścić poniższy tekst. Stosowne fragmenty dotychczasowego tekstu należy odpowiednio zmienić]

Cienką warstwę leku [nazwa własna] (pasek maści o długości około 1 cm) nakłada się palcami raz na dobę na zmienione chorobowo obszary w obrębie zewnętrznych żeńskich narządów płciowych, a następnie delikatnie wciera. Leku [nazwa własna] nie stosuje się dopochwowo ani nie umieszcza w innej części wewnętrznych narządów płciowych.

Maksymalna dawka wynosi raz na dobę.

W większości przypadków lek [nazwa własna] stosuje się przez 2–3 tygodnie. Nie zaleca się leczenia powyżej 4 tygodni.

[Poniższy tekst należy usunąć]

Lekarz zdecyduje, jak długo należy stosować krem oraz czy konieczne jest dalsze stosowanie kremu bez kortykosteroidów, z wysoką dawką estradiolu lub kremu bez substancji czynnych.

[Należy zamieścić poniższy tekst]

Leku [nazwa własna] nie należy stosować u dzieci i młodzieży.

[...]

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

[...]

[Poniższy tekst należy usunąć]

Przy przedłużonym stosowaniu (powyżej 4 tygodni) należy zwracać uwagę na potencjalne układowe działania niepożądane (np. ból w klatce piersiowej) i atrofię skóry.

[...]

[Należy zamieścić poniższy tekst]

Jeśli wystąpią działania niepożądane, należy zwrócić się do <lekarza>, <farmaceuty> lub <pielęgniarki>. Dotyczy to również możliwych działań niepożądanych niewymienionych w tej ulotce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania zgodnie z listą w [załączniku V](#)*. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

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