

Anexa III

Modificări ale punctelor relevante din rezumatele caracteristicilor produselor și din prospecte

Notă:

Modificările punctelor relevante din rezumatul caracteristicilor produsului și din prospect sunt rezultatul procedurii de sesizare.

Informațiile referitoare la produs pot fi actualizate ulterior de autoritățile competente din statele membre, în consultare cu statul membru de referință, după caz, în conformitate cu procedurile prevăzute în titlul III, capitolul 4 din Directiva 2001/83/CE.

Partea A. - Medicamente pentru utilizare topică care conțin 0,01 % g / g estradiol (conform Anexei I)

[Informațiile existente referitoare la produs trebuie modificate (inserare, înlocuire sau eliminare a textului, după caz) pentru a reflecta textul convenit mai jos]

I. Rezumatul caracteristicilor produsului

Punctul 4.1 – Indicații terapeutice

[Textul indicației trebuie eliminat, iar în locul lui trebuie inserat textul de mai jos]

Tratamentul atrofiei vaginale din cauza deficitului de estrogen la femeile în postmenopauză.

Punctul 4.2 Doze și mod de administrare

[Trebuie inserat textul de mai jos, care înlocuiește textul existent de la acest punct]

Pentru inițierea și continuarea tratamentului simptomelor postmenopauzei trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă pentru cea mai scurtă durată (vezi și pct. 4.4).

Calea de administrare: cremă pentru utilizare vaginală

[numele inventat] trebuie aplicat cu un aplicator.

Se introduce o doză echivalentă unui aplicator plin (= 2 g de cremă) înainte de a merge la culcare. În prima săptămână de tratament, [numele inventat] trebuie aplicat o dată la două zile, adică la intervale de 48 de ore, iar apoi de două ori pe săptămână (doza de întreținere). După fiecare utilizare, aplicatorul trebuie curățat cu apă caldă.

Tratamentul poate fi început în orice zi convenabilă.

Durata maximă a tratamentului este de 4 săptămâni.

Nu se cunoaște siguranța endometrială a tratamentului prelungit sau a ciclurilor repetate de tratament. Dat fiind faptul că în timpul tratamentului apare expunerea sistemică în asociere cu [numele inventat], nu se recomandă tratamentul cu durată mai lungă de 4 săptămâni. În cazul în care simptomele persistă după 4 săptămâni, trebuie avute în vedere tratamente alternative.

În cazul apariției sângerării neașteptate, tratamentul cu [numele inventat] trebuie întrerupt până la clarificarea cauzei sângerării (vezi pct. 4.4 privind siguranța endometrială).

Dacă este omisă o doză, pacienta trebuie să și-o administreze imediat ce își amintește. Trebuie evitată administrarea unei doze duble.

Experiența în tratamentul femeilor cu vârsta mai mare de 65 de ani este limitată.

Punctul 4.3 Contraindicații

[Trebuie inserat textul de mai jos, care înlocuiește textul existent de la acest punct]

[numele inventat] nu trebuie utilizat în următoarele cazuri:

- cancer mamar cunoscut, în antecedente sau suspectat
- tumori maligne dependente de estrogen cunoscute sau suspectate (de exemplu, cancer endometrial)
- hemoragie genitală de etiologie neprecizată
- hiperplazie endometrială netratată
- tromboembolie venoasă prezentă sau în antecedente (tromboză venoasă profundă, embolie pulmonară)
- afecțiuni trombofilice cunoscute (de exemplu, deficit de proteină C, deficit de proteină S sau deficit de antitrombină, vezi pct. 4.4)
- afecțiuni tromboembolice arteriale recente sau active (de exemplu, angină pectorală, infarct miocardic)
- afecțiuni hepatice acute sau boli hepatice în antecedente, atâta timp cât rezultatele testelor funcționale hepatice nu s-au normalizat
- hipersensibilitate cunoscută la substanțele active sau la oricare dintre excipienți
- porfirie.

Punctul 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

[Textul actual de la acest punct trebuie eliminat complet și înlocuit cu textul de mai jos]

În ceea ce privește tratamentul simptomelor postmenopauzei, terapia de substituție hormonală (TSH) trebuie inițiată numai pentru simptomele care afectează în mod negativ calitatea vieții. În toate cazurile, cel puțin o dată pe an, trebuie efectuată o evaluare atentă a riscurilor și beneficiilor, iar TSH trebuie continuată numai atâta timp cât beneficiile sunt mai mari decât riscurile.

[Numele inventat] este contraindicat la pacientele care urmează terapia de substituție hormonală (TSH) sistemică.

În cursul tratamentului cu [numele inventat], după fiecare aplicare se produce o creștere tranzitorie a nivelurilor plasmatice de estradiol peste limitele fiziologice ale femeilor la postmenopauză. Prin urmare, din motive de siguranță, durata maximă a tratamentului este limitată la 4 săptămâni. Se impune atenție pentru posibilele efecte sistemice.

Examinare medicală/monitorizare

Înainte începerii sau reintroducerii terapiei de substituție hormonală trebuie efectuată o anamneză completă, personală și familială. Examinarea fizică (inclusiv a pelvisului și sânilor) trebuie ghidată de aceasta și de contraindicațiile și atenționările pentru utilizare. În cursul tratamentului, se recomandă controale periodice a căror natură și frecvență trebuie adaptate fiecărei femei în parte. Paciente trebuie sfătuite să informeze medicul sau asistenta medicală despre apariția oricăror modificări ale sânilor. Investigațiile, inclusiv instrumente de imagistică adecvate, de exemplu, mamografie, trebuie efectuate în conformitate cu practicile de screening curente acceptate, adaptate necesităților clinice individuale.

Profilul farmacocinetic al [numele inventat] indică existența unei absorbții sistemice a estradiolului în cursul tratamentului, în concentrații tranzitorii peste nivelurile aferente postmenopauzei (vezi pct. 5.2). Totuși, fiind un medicament pentru TSH, trebuie avute în vedere următoarele:

Afecțiuni care necesită supraveghere

Dacă oricare dintre următoarele afecțiuni sunt prezente, au apărut anterior și/sau s-au agravat în timpul sarcinii sau în timpul unui tratament hormonal anterior, pacienta trebuie supravegheată atent. Trebuie avut în vedere că aceste afecțiuni pot reapărea sau se pot agrava în timpul tratamentului cu estrogeni, în special:

- leiomiom (fibroame uterine) sau endometrioză
- factori de risc pentru afecțiuni tromboembolice (vezi mai jos)
- factori de risc pentru tumori dependente de estrogen, de exemplu rude de gradul întâi cu cancer mamar
- hipertensiune arterială
- afecțiuni hepatice (de exemplu, adenom hepatic)
- diabet zaharat cu sau fără complicații vasculare
- litiază biliară
- migrenă sau cefalee (severă)
- lupus eritematos sistemic
- hiperplazie endometrială în antecedente (vezi mai jos)
- epilepsie
- astm bronșic
- otoscleroză

În cursul tratamentului cu [numele inventat], după fiecare aplicare se produce o creștere a nivelurilor plasmatice de estradiol peste limitele fiziologice ale femeilor la postmenopauză. Prin urmare, din motive de siguranță, durata maximă a tratamentului este limitată la 4 săptămâni. Se impune atenție pentru posibilele efecte sistemice.

[Numele inventat] este contraindicat la pacientele care urmează terapia de substituție hormonală (TSH) sistemică.

Motive pentru întreruperea imediată a terapiei

Terapia trebuie întreruptă în cazul apariției oricăreia dintre situațiile care reprezintă o contraindicație și în următoarele situații:

- icter sau deteriorarea funcției hepatice
- creștere semnificativă a tensiunii arteriale
- debutul unei cefalee de tip migrenă
- sarcină

Hiperplazie endometrială și carcinom

Femeile cu uter intact care prezintă hemoragii anormale de etiologie necunoscută sau femeile cu uter intact care au fost tratate anterior cu estrogeni în monoterapie trebuie examinate cu atenție deosebită pentru a exclude posibila hiperstimulare/malignizare a endometrului înaintea inițierii tratamentului cu [numele inventat].

La femeile cu uter intact, riscul de hiperplazie endometrială și carcinom este crescut atunci când sunt administrați estrogeni în monoterapie pe perioade prelungite. Creșterea raportată a riscului de cancer endometrial în rândul utilizatoarelor monoterapiei cu estrogeni sistemici este de 2 până la de 12 ori mai mare în comparație cu cele care nu o utilizează, depinzând atât de durata tratamentului, cât și de doza de estrogen. După oprirea tratamentului, riscul se menține crescut timp de cel puțin 10 ani.

Siguranța endometrială a tratamentului de lungă durată (mai mult de un an) sau utilizarea repetată a estrogenului administrat local vaginal este incertă. Prin urmare, înainte de repetarea unui ciclu de tratament de 4 săptămâni cu [numele inventat], tratamentul trebuie reevaluat, acordându-se o atenție specială oricăror simptome de hiperplazie endometrială sau carcinom.

În cazul apariției unor hemoragii sau a unor sângerări ușoare (pete) la un interval de timp de la inițierea tratamentului, trebuie investigată cauza, inclusiv prin biopsie endometrială pentru a exclude malignitatea endometrială.

Femeia trebuie sfătuită să se adreseze medicului în cazul apariției hemoragiilor sau a sângerărilor ușoare (pete) în cursul tratamentului cu [numele inventat].

Stimularea cu estrogeni administrați în monoterapie poate duce la transformarea premalignă sau malignă a focarelor reziduale de endometrioză. Prin urmare, se recomandă prudență în utilizarea acestui medicament la femeile cărora li s-a efectuat histerectomie din cauza endometriozei, în special dacă sunt diagnosticate cu endometrioză reziduală.

Estimările riscului au fost deduse din expunerea sistemică (TSH) și nu se cunoaște modul în care se aplică acestea pentru tratamentul local.

Cancer mamar

Dovezile în ansamblu sugerează un risc crescut de cancer mamar la femeile care utilizează tratamentul combinat estrogen-progestativ și, eventual, de asemenea, doar TSH cu estrogen în monoterapie, risc care este dependent de durata administrării TSH.

Studiul WHI nu a constatat o creștere a riscului de cancer mamar la femeile cu histerectomie care utilizează TSH cu estrogen în monoterapie. Studiile observaționale au raportat, în cea mai mare parte, o creștere mică a riscului de a fi diagnosticate cu cancer mamar, care este substanțial mai mică decât cea constatată la utilizatoarele combinațiilor estrogen-progestativ.

Riscul suplimentar devine evident în câțiva ani de utilizare, însă revine la starea inițială după câțiva ani (cel mult cinci) de la oprirea tratamentului.

Existența unei relații între riscul de cancer mamar și terapia vaginală locală cu estrogen este incertă.

TSH, în special tratamentul combinat estrogen-progestativ, crește densitatea imaginilor mamografice, ceea ce poate influența nefavorabil detectarea radiologică a cancerului mamar.

Estimările riscului au fost deduse din expunerea sistemică (TSH) și nu se cunoaște modul în care se aplică acestea pentru tratamentul local.

Cancer ovarian

Cancerul ovarian este mult mai rar decât cancerul mamar. Utilizarea pe termen lung (cel puțin 5-10 ani) a medicamentelor TSH cu estrogen în monoterapie a fost asociată cu o ușoară creștere a riscului de cancer ovarian. Unele studii, inclusiv studiul WHI, sugerează că utilizarea pe termen lung a TSH combinate poate conferi un risc similar sau ușor mai mic (vezi pct. 4.8).

Existența unei relații între riscul de cancer ovarian și terapia vaginală locală cu estrogen este incertă.

Estimările riscului au fost deduse din expunerea sistemică (TSH) și nu se cunoaște modul în care se aplică acestea pentru tratamentul local.

Tromboembolie venoasă

TSH este asociată cu un risc de 1,3-3 ori mai mare de dezvoltare a tromboemboliei venoase (TEV), adică tromboză venoasă profundă sau embolie pulmonară. Apariția unui astfel de eveniment este mult mai probabilă în primul an de TSH decât mai târziu.

Pacientele cu stări trombofilice cunoscute prezintă un risc crescut de TEV, iar TSH poate crește acest risc. Prin urmare, TSH este contraindicată la aceste paciente (vezi pct. 4.3).

În general, factorii de risc recunoscuți pentru TEV includ utilizarea estrogenilor, vârsta înaintată, intervenții chirurgicale majore, imobilizarea prelungită, obezitatea ($\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$), sarcina/perioada *post-partum*, lupusul eritematos sistemic (LES) și cancerul. Nu există un consens cu privire la rolul posibil al varicelor în etiologia TEV.

Existența unei relații între tromboembolia venoasă și terapia vaginală locală cu estrogen este incertă.

La fel ca în cazul tuturor pacienților aflați în fază post-intervenție chirurgicală, trebuie luate în considerare măsuri de profilaxie pentru a preveni apariția TEV după intervențiile chirurgicale. Dacă urmează o imobilizare prelungită în urma unei intervenții chirurgicale electivă, se recomandă întreruperea temporară a TSH cu 4 până la 6 săptămâni înaintea intervenției. Tratamentul nu trebuie reînceput înainte ca pacienta să fie mobilizată complet.

La femeile fără antecedente personale de TEV, însă cu o rudă de gradul întâi cu antecedente de tromboză la o vârstă tânără, se poate face un screening după o consiliere atentă cu privire la limitările acestuia (screeningul identifică numai o parte din defectele trombofilice).

TSH este contraindicată dacă este identificat un defect trombofilic care predispune la tromboză la membrii familiei sau dacă defectul este „sever” (de exemplu, deficit de antitrombină, deficit de proteină S sau deficit de proteină C sau o combinație de defecte).

Femeile care urmează deja tratament cronic cu un anticoagulant necesită o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc al utilizării TSH.

Dacă TEV se dezvoltă după inițierea terapiei, medicamentul trebuie întrerupt. Pacientele trebuie sfătuite să se adreseze imediat medicului lor când prezintă un potențial simptom tromboembolic (de exemplu, edem dureros la nivelul unui membru inferior, durere precordială acută, dispnee).

Estimările riscului au fost deduse din expunerea sistemică (TSH) și nu se cunoaște modul în care se aplică acestea pentru tratamentul local.

Boală arterială coronariană (BAC)

Din studiile randomizate, controlate nu s-a evidențiat efect protector împotriva infarctului miocardic la femeile cu sau fără BAC cărora li s-a administrat tratament combinat cu estrogen-progestativ sau estrogen în monoterapie.

Datele din studiile randomizate controlate nu au determinat o creștere a riscului de BAC la femeile cu histerectomie care utilizează estrogen în monoterapie.

Estimările riscului au fost deduse din expunerea sistemică (TSH) și nu se cunoaște modul în care se aplică acestea pentru tratamentul local.

Accident vascular cerebral ischemic

Tratamentul combinat estrogen-progestativ și monoterapia cu estrogen sunt asociate cu o creștere de până la 1,5 ori a riscului de accident vascular cerebral ischemic. Riscul relativ nu se modifică odată cu vârsta sau cu durata de timp de la instalarea menopauzei. Cu toate acestea, având în vedere că riscul de referință de accident vascular cerebral este puternic corelat cu vârsta, riscul global de accident vascular cerebral la femeile care utilizează TSH crește cu vârsta.

Existența unei relații între accidentul vascular cerebral ischemic și terapia vaginală locală cu doză mică de estrogen este incertă.

Estimările riscului au fost deduse din expunerea sistemică (TSH) și nu se cunoaște modul în care se aplică acestea pentru tratamentul local.

Alte afecțiuni

Estrogenii pot determina retenție hidrosalină, motiv pentru care pacientele cu disfuncție cardiacă sau renală trebuie atent monitorizate.

Femeile cu hipertrigliceridemie preexistentă trebuie monitorizate atent în timpul terapiei de substituție estrogenică sau al terapiei de substituție hormonală, deoarece, în timpul tratamentului cu estrogeni în această afecțiune, au fost raportate cazuri rare de creștere importantă a trigliceridelor plasmatic, care a dus la pancreatită.

Nu este cunoscută relația dintre hipertrigliceridemia preexistentă și terapia vaginală locală cu doză mică de estrogen.

Estrogenii cresc cantitatea de globulină care leagă hormonii tiroidieni (TBG), determinând creșterea valorilor hormonilor tiroidieni totali din circulație [măsurate prin iodul legat de proteine (PBI)], concentrațiile de T4 (pe coloana cromatografică sau prin dozarea radioimunologică) sau concentrațiile de T3 (prin dozarea radioimunologică). Captarea pe rășini a T3 este scăzută, ceea ce reflectă creșterea TBG. Concentrațiile de T4 și T3 libere nu sunt modificate. Alte proteine de legare pot avea valori serice crescute, și anume globulina care leagă hormonii corticosteroizi (CBG), globulina care leagă hormonii sexuali (SHBG), determinând creșterea corticosteroizilor și, respectiv, a steroizilor sexuali din circulație. Concentrațiile de hormoni liberi sau biologic activi sunt neschimbate. Valorile altor proteine plasmatic pot fi crescute (substratul angiotensinogen/renină, alfa-1 antitripsina, ceruloplasmina).

TSH nu ameliorează funcția cognitivă. În rezultatele studiului WHI există unele dovezi ale creșterii riscului de demență probabilă la femeile care au început TSH combinată continuu sau în monoterapie cu estrogeni după vârsta de 65 ani.

În cazuri rare, au fost observate tumori hepatice benigne, iar în cazuri și mai rare tumori hepatice maligne, care au determinat, în cazuri izolate, hemoragii intraabdominale care au pus în pericol viața după utilizarea substanțelor hormonale cum sunt cele conținute în [numele inventat]. În cazul în care apar simptome severe în etajul abdominal superior, mărire a ficatului sau semne de hemoragie intraabdominală, în diagnosticul diferențial trebuie luată în considerare o tumoră hepatică.

Notă:

Aplicatorul intravaginal poate produce traume locale minore, în special la femeile cu atrofie vaginală gravă.

[Numele inventat] nu trebuie utilizat imediat înainte de actul sexual sau ca lubrifiant, pentru a evita posibilele reacții adverse la partener.

Utilizarea [numele inventat] împreună cu produse din latex (de exemplu, prezervative, diafragme) poate reduce funcționalitatea acestor medicamente, făcându-le astfel mai puțin fiabile, deoarece [numele inventat] conține excipienți (alte componente, în special stearați).

Alcoolul cetil stearilic poate determina iritații cutanate locale (de exemplu, dermatită de contact).

Punctul 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

[Textul actual de la acest punct trebuie eliminat complet și înlocuit cu textul de mai jos]

Nu au fost investigate interacțiunile [numele inventat] cu alte medicamente.

Totuși, metabolizarea estrogenilor poate fi crescută prin utilizarea concomitentă a substanțelor despre care se cunoaște că induc enzimele de metabolizare a medicamentelor, în special enzimele citocromului P450, cum sunt anticonvulsivantele (de exemplu, fenobarbital, fenitoină, carbamazepină) și antiinfecțioasele (de exemplu, rifampicină, rifabutină, nevirapină, efavirenz).

Ritonavirul și nelfinavirul, deși cunoscuți ca inhibitori puternici, prezintă, din contră, proprietăți inductoare când sunt utilizați concomitent cu hormoni steroidieni. Preparatele din plante care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) pot induce metabolizarea estrogenilor.

Clinic, creșterea metabolizării estrogenilor poate duce la scăderea efectului și la modificări ale profilului hemoragiilor uterine.

Punctul 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

[La acest punct trebuie inserat textul de mai jos, iar textul existent trebuie eliminat]

Sarcina

[Numele inventat] este contraindicat în timpul sarcinii. În cazul apariției unei sarcini în timpul tratamentului cu [numele inventat], tratamentul trebuie întrerupt imediat. Rezultatele celor mai multe studii epidemiologice realizate până în prezent, relevante pentru expunerea fetală accidentală la estrogeni, nu au indicat efecte teratogene sau fetotoxice.

Alăptarea

[Numele inventat] nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Punctul 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

[La acest punct trebuie inserat textul de mai jos, iar textul existent trebuie eliminat]

Este puțin probabil ca [numele inventat] să afecteze atenția sau coordonarea.

Punctul 4.8 Reacții adverse

[La acest punct trebuie inserat textul de mai jos, iar textul existent trebuie eliminat]

Experiența după introducerea pe piață

Au fost raportate următoarele reacții adverse în asociere cu [numele inventat]:

Clasificare pe aparate, sisteme și organe (MedDRA)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$)	Foarte rare ($< 1/10000$)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Iritație locală ușoară, tranzitorie (de exemplu, prurit, senzație de arsură). Secreții ușoare	Reacție cutanată de hipersensibilitate (eczemă alergică de contact)

Următoarele reacții adverse au fost asociate cu terapia cu estrogeni administrată pe cale orală și/sau transdermică (efecte de clasă):

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvente $\geq 1/100$ până la $< 1/10$ ($\geq 1\%$ și $< 10\%$)	Mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ până la $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ și $< 1\%$)
Infecții și infestări		Vaginită, inclusiv candidoză vaginală
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate
Tulburări psihice	Depresie	Modificări ale libidoului, tulburări de dispoziție
Tulburări ale sistemului nervos		Amețeală, cefalee, migrenă, anxietate
Tulburări oculare		Intoleranță la lentilele de contact
Tulburări vasculare		Tromboză venoasă, embolie pulmonară
Tulburări gastrointestinale		Greață, balonare, durere abdominală

Tulburări hepatobiliare		Afecțiuni ale vezicii biliare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie	Cloasmă/melasmă cutanată, hirsutism, prurit, erupție cutanată
Tulburări musculoscheletice, ale țesutului conjunctiv și osoase	Artralgie, crampe la nivelul membrelor inferioare	
Tulburări ale aparatului genital și ale sânilor	Sângerare uterină anormală [sângerare neregulată/sângerări ușoare (pete)], dureri la nivelul sânilor, sensibilitate la atingerea sânilor, creșterea în volum a sânilor, scurgeri mamelonare, leucoree	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Edem
Investigații diagnostice	Modificări ale greutatei corporale (creștere sau scădere), valori crescute ale trigliceridelor	

Risc de cancer mamar

Estimările riscului au fost deduse din expunerea sistemică și nu se cunoaște modul în care se aplică acestea pentru tratamentele locale.

- A fost raportată o creștere de până la de 2 ori a riscului de a fi diagnosticate cu cancer mamar la femeile care urmează terapia combinată estrogen-progestativ timp de mai mult de 5 ani.
- Orice creștere a riscului la utilizatoarele monoterapiei cu estrogen este substanțial mai scăzută decât cea observată la utilizatoarele combinației estrogen-progestativ.
- Nivelul riscului este dependent de durata utilizării (vezi pct. 4.4).
- Sunt prezentate rezultatele celui mai mare studiu randomizat, controlat cu placebo (studiul WHI) și ale celui mai mare studiu epidemiologic (MWS).

Studiul Million Women Study – Risc suplimentar estimat de cancer mamar după 5 ani de utilizare

Interval de vârstă (ani)	Cazuri suplimentare la 1000 de utilizatoare ale TSH pe o perioadă de 5 ani*	Risc relativ	Cazuri suplimentare la 1000 de utilizatoare ale TSH pe o perioadă de 5 ani (ÎÎ 95 %)
		TSH cu estrogen în monoterapie	
50 – 65	9 – 12	1,2	1 – 2 (0 – 3)
		Combinație estrogen-progestativ	
50 – 65	9 – 12	1,7	6 (5 – 7)
* Preluate din ratele de incidență inițiale din țările dezvoltate. # Risc relativ global. Riscul relativ nu este constant, ci va crește odată cu creșterea duratei de utilizare. Notă: Întrucât incidența de fond a cancerului mamar diferă de la un stat din Uniunea Europeană la altul, numărul de cazuri suplimentare de cancer mamar se va modifica, de asemenea, proporțional.			

Studiile WHI (SUA) – risc suplimentar de cancer mamar după 5 ani de utilizare

Interval de vârstă (ani)	Incidență la 1000 de femei - grupul placebo tratat pe o perioadă de 5 ani*	Risc relativ și ÎÎ 95 %	Cazuri suplimentare la 1000 de utilizatoare ale TSH pe o perioadă de 5 ani (ÎÎ 95 %)
CEE estrogen în monoterapie			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
CEE+MPA estrogen și progestativ ^{\$}			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)

* Studiul WHI la femeile cu histerectomie, care nu arată o creștere a riscului de cancer mamar.

\$ Atunci când analiza a fost limitată la femeile care nu au utilizat TSH înainte de studiu, nu a existat un risc crescut evident în primii 5 ani de tratament: după 5 ani de tratament, riscul a fost mai mare decât la femeile care nu au utilizat TSH.

Hiperplazie endometrială și carcinom

La femeile cu uter intact, riscul de hiperplazie endometrială și carcinom este crescut atunci când sunt administrați estrogeni în monoterapie pe perioade prelungite. Vezi pct. 4.2 și 4.4.

Cancer ovarian

Estimările riscului au fost deduse din expunerea sistemică și nu se cunoaște modul în care se aplică acestea pentru tratamentele locale.

Utilizarea pe termen lung a TSH cu estrogen în monoterapie și a combinației estrogen-progestativ a fost asociată cu o ușoară creștere a riscului de cancer ovarian. În studiul Million Women Study, utilizarea TSH timp de 5 ani a dus la apariția unui caz suplimentar la 2500 de utilizatoare.

Risc de tromboembolie venoasă

Estimările riscului au fost deduse din expunerea sistemică și nu se cunoaște modul în care se aplică acestea pentru tratamentele locale.

TSH este asociată cu o creștere a riscului relativ de 1,3-3 ori mai mare de dezvoltare a tromboemboliei venoase (TEV), adică tromboză venoasă profundă sau embolie pulmonară. Apariția unui astfel de eveniment este mult mai probabilă în primul an de utilizare a TH (vezi pct. 4.4). Sunt prezentate rezultatele studiului WHI:

Studiile WHI – risc suplimentar de TEV în cursul a 5 ani de utilizare

Interval de vârstă (ani)	Incidență la 1000 de femei- grupul placebo pe o perioadă de 5 ani	Risc relativ și ÎÎ 95 %	Cazuri suplimentare la 1000 de utilizatoare
Monoterapie cu estrogen cu administrare orală*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Combinație estrogen-progestativ cu administrare orală			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

*Studiu la femei cu histerectomie

Risc de boală arterială coronariană

Estimările riscului au fost deduse din expunerea sistemică și nu se cunoaște modul în care se aplică acestea pentru tratamentele locale.

Riscul de boală arterială coronariană este ușor crescut la utilizatoarele TSH cu combinația estrogen-progestativ după vârsta de 60 de ani (vezi pct. 4.4).

Risc de accident vascular cerebral ischemic

Estimările riscului au fost deduse din expunerea sistemică și nu se cunoaște modul în care se aplică acestea pentru tratamentele locale.

Utilizarea monoterapiei cu estrogen și a terapiei cu estrogen-progestativ este asociată cu o creștere de până la 1,5 ori a riscului relativ de accident vascular cerebral ischemic. Riscul de accident vascular cerebral hemoragic nu este crescut în timpul utilizării TSH.

Acest risc relativ nu este dependent de vârstă sau de durata de utilizare, dar întrucât riscul inițial este puternic dependent de vârstă, riscul global de apariție a accidentului vascular cerebral la femeile care utilizează TSH va crește odată cu vârsta, vezi pct. 4.4.

Studii WHI combinate – Risc suplimentar de apariție a accidentului vascular cerebral ischemic* în cursul a 5 ani de utilizare

Interval de vârstă (ani)	Incidența la 1000 de femei - grupul placebo pe o perioadă de 5 ani	Risc relativ și ÎI 95 %	Cazuri suplimentare la 1000 de utilizatoare pe o perioadă de 5 ani
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

* Nu s-a făcut nicio diferențiere între accidentul vascular cerebral ischemic și accidentul vascular cerebral hemoragic

Au fost raportate și alte reacții adverse în asociere cu tratamentul cu estrogen/progestativ. Estimările riscului au fost deduse din expunerea sistemică și nu se cunoaște modul în care se aplică acestea pentru tratamentele locale:

- afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat: eritem polimorf, eritem nodos, purpură vasculară
- apariția probabilă a demenței după vârsta de 65 de ani (vezi pct. 4.4)
- afecțiuni ale vezicii biliare

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu-risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V*](#).

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

Punctul 4.9 Supradozaj

[Textul de mai jos trebuie inserat la acest punct. Orice punct existent trebuie eliminat.]

După administrarea accidentală sau intenționată a unor cantități mari de [numele inventat], pot apărea reacții adverse cum sunt simptome gastro-intestinale, greață etc. Tratamentul este simptomatic.

Punctul 5.1 Proprietăți farmacodinamice

[...]

[Textul de mai jos trebuie eliminat de la acest punct]

[Numele inventat] conține ca substanță activă 17 β -estradiol, un hormon sexual natural, cu o concentrație de 0,01 %. Estradiolul este cel mai puternic estrogen natural care acționează la nivel intracelular. Pe lângă efectele sale hormonale tipice în cursul perioadei de reproducere, estradiolul exercită și efecte cutanate caracteristice. La concentrații de aproximativ $\geq 0,01$ % administrat topic sau sistemic, estradiolul lărgeste vasele capilare și favorizează circulația sanguină generală. Estrogenii stimulează proliferarea celulară epitelială la nivelul zonei genitale și al tractului urinar, crescând totodată sinteza de colagen la nivel cutanat.

În mod similar altor hormoni steroidieni, estradiolul acționează direct asupra informației genetice (ADN) prin intermediul receptorilor specifici. Astfel, estradiolul afectează transcrierea (sinteza ARN) și, prin urmare, stimulează sinteza proteinelor specifice. În plus, estradiolul are și efecte rapide, non-genomice (transducția semnalului).

[Textul de mai jos trebuie inserat la acest punct.]

Substanța activă, 17 β -estradiol obținută prin sinteză, este identic din punct de vedere chimic și biologic cu estradiolul uman endogen.

17 β -estradiolul endogen induce și menține caracteristicile primare și secundare sexuale feminine. Efectul biologic al 17 β -estradiolului este realizat prin acțiunea la nivelul unor receptori specifici pentru estrogen. Complexul hormon-receptor se leagă de ADN-ul celular și induce sinteza de proteine specifice.

Maturarea epiteliului vaginal este dependentă de estrogeni. Estrogenii cresc numărul celulelor superficiale și intermediare și scad numărul celulelor bazale la nivelul stromei vaginale.

Estrogenii mențin pH-ul vaginal în jurul valorii normale (4,5), ceea ce duce la creșterea florei bacteriene normale.

Punctul 5.2 Proprietăți farmacocinetice

[Textul de mai jos trebuie inserat la acest punct. Orice punct existent trebuie eliminat.]

Atunci când este aplicat vaginal, estradiolul este absorbit din epiteliul vaginal și intră în fluxul sanguin în concentrații care, tranzitoriu, se situează peste limitele aferente postmenopauzei.

Au fost determinate următoarele valori după administrarea unei doze unice de 2 g de [numele inventat], echivalentul a 200 μg E2: $\text{ASC}_{80-\infty} = 887,5 \text{ pg/ml}\cdot\text{h}$; $\text{ASC}_{80-\text{tz}} = 799,5 \text{ pg/ml}\cdot\text{h}$; $C_{\delta\text{max}} = 86,2 \text{ pg/ml}$. Media geometrică a timpului de înjumătățire plasmatică pentru E2 a fost de 5,05 ore, cu o mare variabilitate interindividuală. Într-un alt studiu, media concentrațiilor serice ale estradiolului la momentul inițial și în ziua 31 (adică la aproximativ 36 h după administrarea medicației studiate în ziua 29) a fost de 6,4 pg/ml și, respectiv, 15,1 pg/ml în grupul tratat cu [numele inventat] și de 4,4 pg/ml și, respectiv, 6,2 pg/ml în grupul placebo.

Estradiolul este metabolizat rapid la nivel hepatic și la nivelul tractului intestinal în estronă și ulterior în estriol. Conversia estradiolului în estriol este ireversibilă. Peste 95 % din estriol este eliminat în urină, în principal sub formă de glucuronide.

Punctul 5.3 Date preclinice de siguranță

[Textul de mai jos trebuie inserat la acest punct. Orice punct existent trebuie eliminat.]

17 β -estradiolul este o substanță bine cunoscută. Studiile non-clinice nu au furnizat informații suplimentare privind relevanța pentru siguranța clinică, în afara celor deja incluse la alte puncte din RCP.

Punctul 6.5 Natura și conținutul ambalajului

[Textul de mai jos trebuie eliminat de la acest punct]

[...] și utilizarea cutanată în zona genitală externă.

II. Prospectul

[Informațiile existente referitoare la produs trebuie modificate (inserare, înlocuire sau eliminare a textului, după caz) pentru a reflecta textul convenit mai jos]

1. CE ESTE [numele inventat] ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

[Textul de mai jos trebuie eliminat de la acest punct]

[Numele inventat] este o cremă care conține estradiol pentru utilizare vaginală.

[Numele inventat] se utilizează:

Pentru tratamentul tulburărilor atrofice ale vaginului și vulvei, care se datorează lipsei de estrogen, de exemplu, vaginita atrofică, probleme coitale, stenoză vaginală (îngustare), atrofie vulvară asociată cu senzații de arsură și mâncărime

[Textul de mai jos trebuie inserat la acest punct.]

[Numele inventat] este o cremă pentru utilizare vaginală care conține estradiol.

- Estradiolul este un hormon sexual feminin.
- Acesta aparține unui grup de hormoni numit estrogeni.
- Este identic cu estradiolul produs de ovarele femeii.

[Numele inventat] aparține unui grup de medicamente numite medicamente pentru terapie de substituție hormonală locală (TSH).

Este utilizat pentru ameliorarea simptomelor menopauzei la nivelul vaginului, cum sunt uscăciunea sau iritația. În termeni medicali, această situație este denumită „atrofie vaginală”. Aceasta este cauzată de o scădere a nivelurilor de estrogen din organismul dumneavoastră, care apare în mod natural după menopauză.

[Numele inventat] acționează prin înlocuirea estrogenului care este produs în mod obișnuit în ovarele femeilor. Se introduce în vagin, hormonul fiind astfel eliberat acolo unde este necesar. Aceasta poate ameliora disconfortul de la nivelul vaginului.

2. Înainte să utilizați [numele inventat]

[Textul existent în prezent trebuie eliminat de la acest punct și înlocuit cu textul de mai jos.]

În cursul tratamentului cu [numele inventat], după fiecare aplicare se produce o creștere de scurtă durată a nivelurilor plasmatice de estradiol peste limitele fiziologice ale femeilor la postmenopauză. Prin urmare, din motive de siguranță, nu trebuie să utilizați [numele inventat] mai mult de 4 săptămâni.

Nu utilizați [numele inventat] atunci când utilizați alte medicamente pentru TSH, cum ar fi comprimate cu estrogen, plasturi sau gel pentru tratamentul bufeurilor sau pentru prevenirea osteoporozei.

Antecedente medicale și controale periodice

Utilizarea TSH prezintă riscuri de care trebuie să se țină cont atunci când se ia decizia dacă începeți să luați [numele inventat] sau dacă veți continua să îl luați.

Înainte de a începe (sau relua) TSH, medicul dumneavoastră vă va întreba despre antecedentele medicale ale familiei și ale dumneavoastră. Medicul poate hotărî să realizeze o examinare fizică. Aceasta poate include o examinare a sânilor dumneavoastră și/sau o examinare internă, după caz.

Faceți periodic controale ale sânilor, conform recomandării medicului dumneavoastră.

Nu utilizați [numele inventat] dacă

- sunteți **alergică** (hipersensibilă) la **estradiol** sau la oricare dintre celelalte componente ale [numele inventat] (enumerate la punctul 6 „Alte informații”)
- aveți, ați avut vreodată sau dacă sunteți suspectă a avea **cancer mamar**
- aveți, ați avut vreodată sau dacă sunteți suspectă a avea **cancer sensibil la estrogeni**, cum ar fi cancer al mucoasei uterine (endometru)
- aveți orice **sângerare vaginală inexplicabilă**
- prezentați o **îngroșare** excesivă a **mucoasei uterine** (hiperplazie endometrială) netratată
- aveți sau ați avut vreodată un **cheag de sânge în vene** (tromboză), cum ar fi la nivelul membrelor inferioare (tromboză venoasă profundă) sau al plămânilor (embolie pulmonară)
- aveți o **tulburare de coagulare a sângelui** (cum ar fi deficit de proteină C, deficit de proteină S sau deficit de antitrombină)
- aveți sau ați avut recent o boală cauzată de cheaguri de sânge în artere, cum ar fi **infarct miocardic, accident vascular cerebral sau angină pectorală**
- aveți sau ați avut vreodată o **afecțiune hepatică**, iar testele funcției hepatice nu s-au normalizat
- aveți o boală rară a sângelui numită „**porfirie**” care se transmite ereditar.

Dacă oricare dintre afecțiunile de mai sus apare pentru prima dată în timpul utilizării [numele inventat], întrerupeți imediat utilizarea medicamentului și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Aveți grijă deosebită când utilizați [numele inventat]

Înainte de a începe tratamentul, spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți sau ați avut vreodată oricare dintre următoarele probleme. În caz afirmativ, trebuie să mergeți la doctor mai des pentru controale. [Numele inventat] este destinat tratamentului local pe termen scurt (4 săptămâni) la nivelul vaginului, iar absorbția în sânge este redusă. Prin urmare, este mai puțin probabil ca afecțiunile menționate mai jos să se agraveze sau să reapară în timpul tratamentului cu [numele inventat].

- Astm bronșic
- Epilepsie
- Diabet
- Litiază biliară

- Tensiune arterială crescută
- Migrene sau dureri de cap severe
- O afecțiune a ficatului, cum ar fi o tumoră hepatică benignă
- Creșterea mucoasei uterine în afara uterului (endometrioză) sau antecedente de creștere excesivă a mucoasei uterine (hiperplazie endometrială)
- O boală care afectează timpanul și auzul (otoscleroză)
- O boală a sistemului imunitar care afectează mai multe organe din corp (lupus eritematos sistemic, LES)
- Risc crescut de apariție a cancerului sensibil la estrogen (de exemplu, dacă mama, sora sau bunica a avut cancer mamar)
- Risc crescut de dezvoltare a cheagurilor de sânge [vezi „Cheaguri de sânge în vene (tromboză)”]
- Fibroame în uter
- Un nivel foarte mare al grăsimilor din sânge (trigliceride)
- Retenție de lichide din cauza problemelor cardiace sau renale.

Nu utilizați [numele inventat] atunci când utilizați alte medicamente pentru TSH, cum ar fi comprimate cu estrogen, plasturi sau gel pentru tratamentul bufeurilor sau pentru prevenirea osteoporozei.

Încetați să mai luați [numele inventat] și consultați imediat un medic

Dacă observați oricare dintre următoarele atunci când utilizați TSH:

- dureri de cap asemănătoare migrenei care apar pentru prima dată
- îngălbenire a pielii sau a albului ochilor (icter). Acestea pot fi semnele unei boli de ficat;
- o creștere considerabilă a tensiunii arteriale (simptomele pot fi dureri de cap, oboseală, amețelă)
- oricare dintre afecțiunile menționate la punctul „Nu utilizați [numele inventat]”

Dacă rămâneți gravidă

Dacă observați semnele unui cheag de sânge, cum ar fi:

- umflare dureroasă și înroșirea picioarelor
- durere bruscă în piept
- dificultăți de respirație

Pentru mai multe informații, consultați „Cheaguri de sânge în vene (tromboză)”.

Următoarele riscuri sunt aplicabile medicamentelor pentru TSH care circulă în sânge. Nu se știe dacă aceste riscuri sunt aplicabile tratamentelor administrate local, cum este [numele inventat].

TSH și cancerul

Îngroșarea excesivă a mucoasei uterine (hiperplazie endometrială) și cancerul mucoasei uterine (cancer endometrial)

Administrarea comprimatelor TSH în monoterapia cu estrogen pentru o perioadă lungă de timp poate crește riscul de apariție a cancerului mucoasei uterine (endometriului). Nu este sigur

dacă utilizarea pe termen lung (mai mult de un an) sau utilizarea repetată a medicamentelor care conțin estrogen administrate local vaginal prezintă un risc similar.

De obicei, dacă aveți **sângerări neregulate în afara ciclului sau sângerări ușoare (pete)**, nu trebuie să vă îngrijorați, însă trebuie să vă faceți o programare la medic. Acestea ar putea fi un semn că endometrul dumneavoastră s-a îngroșat.

Cancer mamar

Dovezile sugerează că administrarea combinației estrogen-progestativ și, posibil, a TSH cu estrogen în monoterapie crește riscul de cancer mamar. Riscul suplimentar depinde de durata de administrare a TSH. Riscul suplimentar devine clar în decurs de câțiva ani. Totuși, acesta revine la normal la câțiva ani (cel mult 5) după oprirea tratamentului.

La femeile cărora li s-a extirpat uterul și care utilizează TSH cu estrogen în monoterapie timp de 5 ani, s-a dovedit că riscul crescut de cancer mamar este redus sau inexistent.

Comparație

Dintre femeile cu vârsta între 50 și 79 de ani care nu iau TSH, vor fi diagnosticate cu cancer mamar, în medie, 9 până la 14 femei din 1000, într-o perioadă de 5 ani. La femeile cu vârste cuprinse între 50 și 79 de ani care iau TSH cu estrogen-progestativ pe parcursul a 5 ani, vor exista 13 până la 20 de cazuri din 1000 de utilizatoare (adică 4 până la 6 cazuri suplimentare).

Examinați-vă sânii în mod regulat. Consultați medicul în cazul în care constatați modificări cum ar fi:

- neregularități ale pielii
- modificări la nivelul mameloanelor
- orice umflătură pe care o puteți vedea sau simți

Cancer ovarian

Cancerul ovarian este rar. A fost raportată o ușoară creștere a riscului de cancer ovarian la femeile care iau TSH timp de cel puțin 5 până la 10 ani.

Dintre femeile cu vârsta între 50 și 69 de ani care nu iau TSH, vor fi diagnosticate cu cancer ovarian, în medie, 2 femei din 1000, într-o perioadă de 5 ani. La femeile care au luat TSH timp de 5 ani, vor exista între 2 și 3 cazuri la 1000 de utilizatoare (adică până la 1 caz suplimentar).

Efectul TSH asupra inimii și circulației

Cheaguri de sânge în vene (tromboză)

Riscul de formare a cheagurilor de sânge în vene este de aproximativ 1,3 până la de 3 ori mai mare la utilizatoarele de TSH decât la cele care nu utilizează TSH, în special pe parcursul primului an de administrare.

Apariția cheagurilor de sânge poate fi gravă, iar dacă unul ajunge în plămâni poate cauza dureri în piept, greutate în respirație, leșin sau chiar deces.

Sunteți mult mai predispusă la formarea unui cheag de sânge în vene pe măsură ce avansați în vârstă și dacă oricare dintre următoarele situații este valabilă în cazul dumneavoastră.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă oricare dintre aceste situații este valabilă în cazul dumneavoastră:

- nu vă puteți deplasa o perioadă îndelungată din cauza unei intervenții chirurgicale majore, a unei accidentări sau a unei boli
- sunteți mult supraponderală ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$)
- aveți probleme de coagulare care necesită tratament pe termen lung cu un medicament utilizat pentru a preveni formarea cheagurilor de sânge
- dacă oricare dintre rudele dumneavoastră apropiate a avut vreodată un cheag de sânge la nivelul membrelor inferioare, al plămânilor sau al unui alt organ
- aveți lupus eritematos sistemic (LES)
- aveți cancer

Pentru semnele apariției cheagurilor de sânge, consultați „Încetați să mai luați [numele inventat] și consultați imediat un medic”.

Comparație

Urmărind femeile în jurul vârstei de 50 de ani care nu iau TSH, se preconizează că, în medie, pe parcursul unei perioade de 5 ani, la 4 până la 7 femei din 1000 vor apărea cheaguri de sânge în venă.

La femeile în jurul vârstei de 50 de ani care iau TSH cu estrogen-progestativ timp de mai mult de 5 ani, vor exista 9 până la 12 de cazuri din 1000 de utilizatoare (adică 5 cazuri suplimentare).

La femeile în jurul vârstei de 50 de ani cărora li s-a extirpat uterul și care au luat TSH cu estrogen în monoterapie timp de mai mult de 5 ani, vor exista 5 până la 8 de cazuri din 1000 de utilizatoare (adică un 1 caz suplimentar).

Boli cardiace (infarct miocardic)

Nu există dovezi că TSH va preveni infarctul miocardic.

Femeile cu vârsta peste 60 de ani care utilizează TSH cu estrogen-progestativ prezintă o probabilitate ușor mai mare de apariție a bolilor cardiace față de cele care nu iau TSH.

Pentru femeile al căror uter a fost extirpat și care urmează terapia cu estrogen în monoterapie, nu există o creștere a riscului de apariție a bolilor cardiace.

Accident vascular cerebral

Riscul de apariție a accidentului vascular cerebral este de aproximativ 1,5 ori mai mare la utilizatoarele TSH decât la femeile care nu utilizează TSH. Numărul suplimentar de cazuri de accident vascular cerebral din cauza utilizării TSH va crește odată cu vârsta.

Comparație

Urmărind femeile în jurul vârstei de 50 de ani care nu iau TSH, se preconizează că, în medie, pe parcursul unei perioade de 5 ani, 8 femei din 1000 vor avea un accident vascular cerebral. La femeile în jurul vârstei de 50 de ani care iau TSH, vor exista 11 cazuri la 1000 de utilizatoare, pe parcursul a 5 ani (adică 3 cazuri suplimentare).

Alte afecțiuni

TSH nu va preveni pierderea memoriei. Există mai multe dovezi privind un risc crescut de pierdere a memoriei la femeile care au început să utilizeze TSH după vârsta de 65 de ani. Discutați cu medicul dumneavoastră pentru a-i cere sfatul.

Notă

Alcoolul cetil stearilic poate cauza iritații cutanate locale (de exemplu, dermatită de contact).

Nu utilizați [numele inventat] imediat înainte de actul sexual sau ca lubrifiant, pentru a preveni posibilele reacții adverse la partener.

Aveți grijă deosebită când utilizați [numele inventat] împreună cu produse din latex (de exemplu, prezervative, diafragme), deoarece acesta conține excipienți (alte componente, în special stearați) care pot reduce funcționalitatea acestor produse, făcându-le astfel mai puțin fiabile.

În cazul în care pielea vaginului dumneavoastră este foarte vulnerabilă, aveți grijă când introduceți aplicatorul în vagin.

Utilizarea altor medicamente

Nu au fost investigate interacțiunile [numele inventat] cu alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

[Numele inventat] este destinat numai pentru utilizarea la femeile în postmenopauză. Dacă rămâneți gravidă, opriți utilizarea [numele inventat] și adresați-vă medicului dumneavoastră. [Numele inventat] nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu are efecte cunoscute.

3. Cum să utilizați [numele inventat]

[La acest punct trebuie inserat textul de mai jos, iar orice text existent trebuie eliminat]

Utilizați întotdeauna [numele inventat] exact așa cum este prescris în instrucțiunile date în acest prospect. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigură.

Instrucțiuni de dozare, metodă și durată de administrare

Sunt aplicabile următoarele informații, cu excepția cazului în care [numele inventat] v-a fost prescris altfel de către medicul dumneavoastră. Trebuie să urmați întotdeauna instrucțiunile de utilizare; în caz contrar, este posibil ca [numele inventat] să nu acționeze corespunzător.

Cum să utilizați [numele inventat]

[numele inventat] este o cremă pentru utilizare vaginală.

Experiența în tratamentul femeilor cu vârsta mai mare de 65 de ani este limitată.

Puteți începe să utilizați [numele inventat] în orice zi pe care o considerați potrivită.

[Numele inventat] trebuie aplicat cu un aplicator.

Introduceți conținutul unui aplicator plin (= 2 g de cremă) înainte de culcare. În cursul primei săptămâni de tratament, [numele inventat] trebuie aplicat o dată la două zile – adică la intervale de 48 de ore – iar, apoi de două ori pe săptămână (doza de întreținere). După fiecare utilizare, aplicatorul trebuie curățat cu apă caldă. Tratamentul nu trebuie să depășească 4 săptămâni. Nu mai utilizați conținutul rămas după finalizarea ciclului de tratament.

[La acest punct se inserează utilizarea cremei cu aplicatorul. Această parte a punctului 3 nu a fost modificată în cursul prezentei proceduri]

[...]

[Textul următor trebuie inserat după punctul „Curățați aplicatorul după utilizare”]

În cazul în care aplicatorul este deteriorat, acesta nu trebuie utilizat și trebuie să informați producătorul.

Cât timp trebuie să utilizați [numele inventat]?

[Numele inventat] nu trebuie utilizat mai mult de 4 săptămâni.

Nu se știe dacă ciclurile de tratament prelungite sau repetate vor cauza îngroșarea mucoasei uterine (hiperplazie endometrială) și cancerul uterin (cancer endometrial). Prin urmare, nu se recomandă tratamentul mai lung de 4 săptămâni. În cazul în care simptomele atrofiei vaginale persistă după 4 săptămâni, trebuie avute în vedere alte tratamente. Vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră.

Dacă aveți sângerări neregulate în afara ciclului sau sângerări ușoare (pete), trebuie să opriți utilizarea [numele inventat]. De obicei, nu trebuie să vă îngrijorați, însă trebuie să vă faceți o programare la medic.

Dacă utilizați mai mult [numele inventat] decât trebuie

Dacă, la un moment dat, utilizați prea mult [numele inventat], este posibil să apară reacții adverse, cum ar fi greață. Adresați-vă medicului sau farmacistului.

Dacă uitați să utilizați [numele inventat]

Nu utilizați o doză dublă de [numele inventat] pentru a compensa doza uitată. Continuați tratamentul în mod normal.

Dacă încetați să utilizați [numele inventat]

Medicul dumneavoastră vă va explica efectele opririi tratamentului și când trebuie oprit. De asemenea, medicul va discuta cu dumneavoastră alte posibilități de tratament.

4. Reacții adverse posibile

[La acest punct trebuie inserat textul de mai jos, iar orice text existent trebuie eliminat]

Ca toate medicamentele, [numele inventat] poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Pentru a exprima frecvența reacțiilor adverse se utilizează următoarele categorii:

Foarte frecvente:	mai mult de 1 din 10 paciente tratate
Frecvente:	1 până la 10 paciente tratate din 100
Mai puțin frecvente:	1 până la 10 paciente tratate din 1000
Rare:	1 până la 10 paciente tratate din 10000
Foarte rare:	mai puțin de 1 din 10000 paciente tratate
Cu frecvență necunoscută:	frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

Mai puțin frecvente: pot apărea iritații locale ușoare, trecătoare (de exemplu, mâncărime, senzație de arsură) și secreții ușoare

Foarte rare: reacții alergice.

Următoarele reacții adverse pot apărea în asociere cu tratamentul cu estrogen administrat oral și/sau transdermic:

- afecțiuni ale vezicii biliare
- diferite afecțiuni cutanate:
 - o decolorări ale pielii, în special la nivelul feței și al gâtului, cunoscute ca „pete de sarcină” (cloasmă)
 - o noduli dureroși roșiatici la nivelul pielii (eritem nodos)
 - o erupție cutanată cu leziuni în formă de țintă de culoare roșie sau puncte sensibile (eritem polimorf)

Frecvente

Depresie, alopecie, artralgie, crampe la nivelul membrelor inferioare, sângerare uterină anormală, dureri la nivelul sânilor, sensibilitate la atingerea sânilor, creșterea în volum a sânilor, scurgeri mamelonare, creștere sau scădere în greutate, creșterea valorilor grăsimilor din sânge (trigliceride)

Mai puțin frecvente

Vaginită, inclusiv infecții ale organelor genitale cauzate de o ciupercă, modificări ale libidoului, tulburări de dispoziție, amețelă, cefalee, migrenă, anxietate, intoleranță la

lentilele de contact, cheaguri de sânge în venă (tromboză), greață, balonare, durere abdominală, hirsutism, prurit, erupție pe piele, edem

Următoarele evenimente adverse au fost asociate, de asemenea, cu terapia cu estrogeni administrată pe cale orală și/sau transdermică:

- cancer mamar
- hiperplazie endometrială și carcinom
- cancer ovarian
- cheaguri de sânge în venele de la nivelul membrelor inferioare și al plămânilor (tromboembolie venoasă)
- boli ale inimii
- accident vascular cerebral
- pierdere probabilă de memorie dacă terapia de substituție hormonală este inițiată după vârsta de 65 de ani

Pentru mai multe informații privind aceste reacții adverse, consultați pct. 2.

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă <medicului dumneavoastră> <sau> <,> <farmacistului> <sau asistentei medicale>. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V*](#).

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

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

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Partea B. - Medicamente care conțin 0,005 % g / g estradiol / 0,4 % g / g prednisolon

[Informațiile existente referitoare la produs trebuie modificate (inserare, înlocuire sau eliminare a textului, după caz) pentru a reflecta textul convenit mai jos]

I. Rezumatul caracteristicilor produsului

Punctul 4.1 – Indicații terapeutice

[Textul indicației trebuie eliminat, iar în locul lui trebuie inserat textul de mai jos]

Pentru tratamentul inițial extern, de scurtă durată, al bolilor de piele acute, ușoare, ale zonei genitale feminine externe, caracterizate prin inflamații, senzație de arsură și mâncărime, la pacientele în menopauză, pentru care sunt indicați corticosteroizi cu acțiune slabă și estradiol.

Punctul 4.2 Doze și mod de administrare

[Trebuie inserat textul de mai jos care înlocuiește textul existent de la alineatele relevante]

[Numele inventat] (aproximativ 1 cm de cremă) se aplică în strat subțire, o dată pe zi, cu degetele, pe suprafețele afectate ale pielii din zona genitală feminină externă, iar apoi se masează ușor.

Doza maximă este o dată pe zi.

[Numele inventat] nu trebuie aplicat intravaginal sau pe alte părți ale zonei genitale interne.

În cele mai multe cazuri, [numele inventat] se utilizează timp de 2-3 săptămâni. Aplicarea timp de mai mult de 4 săptămâni nu este recomandată din cauza expunerii sistemice potențiale la estradiol în timpul tratamentului. În plus, din cauza conținutului de corticosteroid (prednisolon) din [numele inventat], la utilizarea prelungită este posibil să apară atrofia tegumentară, crescând și mai mult expunerea sistemică la estradiol.

[Textul de mai jos trebuie eliminat de la acest punct]

Medicul va hotărî asupra duratei tratamentului și dacă este necesară continuarea tratamentului cu o cremă cu doză mare de estradiol, fără corticosteroizi, sau cu o cremă fără substanțe active.

[Textul de mai jos trebuie inserat la acest punct]

[Numele inventat] nu trebuie utilizat la copii sau adolescenți.

Punctul 4.3 Contraindicații

[Acest punct trebuie să conțină în întregime textul următor]

[Numele inventat] nu trebuie utilizat în următoarele cazuri:

- hipersensibilitate cunoscută la estradiol, prednisolon, alcool cetil stearilic sau la oricare dintre excipienții din [numele inventat].
- tumori dependente de estrogen, benigne sau maligne, cunoscute sau suspectate (de exemplu, leiomiom uterin, cancer endometrial)
- antecedente de tumori dependente de estrogen maligne
- hemoragie genitală de etiologie nespecificată
- hiperplazie endometrială netratată
- boli de piele în zona genitală externă cauzate de infecții bacteriene, fungice sau virale

Punctul 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

[Textul de mai jos trebuie inserat la acest punct. Textul existent relevant trebuie modificat corespunzător]

Terapia cu [numele inventat] trebuie administrată numai în asociere cu monitorizarea clinică. În cazul apariției hemoragiilor genitale neașteptate, tratamentul trebuie întrerupt și trebuie investigate cauzele, care pot include investigații vaginale cu ultrasunete și biopsie endometrială, pentru a exclude hiperplazia endometrială sau malignitatea.

Stimularea cu estrogeni administrați în monoterapie poate duce la transformarea premalignă a focarelor reziduale de endometrioză. Prin urmare, se recomandă prudență în utilizarea acestui medicament la femeile cărora li s-a efectuat histerectomie din cauza endometriozei, în special dacă sunt diagnosticate cu endometrioză reziduală.

[Textul de mai jos trebuie eliminat de la acest punct]

[Numele inventat] poate fi utilizat numai cu atenție deosebită, după o evaluare clinică amănunțită a riscurilor și beneficiilor, în următoarele cazuri:

- antecedente de tumori dependente de estrogen maligne
- tumori uterine (leiomiom, miom uterin)

Utilizarea prelungită a [numele inventat] pe zone extinse poate începe numai cu măsuri speciale de precauție, după o evaluare clinică amănunțită a riscurilor și beneficiilor, în cazurile de:

- endometrioză.

[Textul de mai jos trebuie inserat la acest punct. Textul existent relevant trebuie modificat corespunzător]

[Numele inventat] nu trebuie utilizat imediat înainte de actul sexual sau ca lubrifiant.

[Textul de mai jos trebuie eliminat de la acest punct]

În cursul utilizării prelungite, se impune atenție pentru posibilele efecte sistemice. Ca măsură de precauție, [numele inventat] nu poate fi utilizat la copii sau adolescenți.

Punctul 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

[Textul de mai jos trebuie inserat la acest punct]

Nu există date disponibile.

[Textul de mai jos trebuie eliminat de la acest punct]

Nu se cunosc.

Punctul 4.8 Reacții adverse

[Textul de mai jos trebuie inserat la acest punct. Textul existent relevant trebuie modificat corespunzător]

Se impune atenție pentru posibilele reacții adverse sistemice și atrofie tegumentară. Prin urmare, este contraindicată, în special, utilizarea prelungită (> 4 săptămâni).

Clasificare pe aparate, sisteme și organe (MedDRA)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$)	Foarte rare ($< 1/10000$)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Iritație cutanată ușoară, tranzitorie (de exemplu, senzație de arsură, eritem).	Reacție cutanată de hipersensibilitate (eczemă alergică de contact)
Tulburări ale aparatului genital și ale sânilor	Sângerări ușoare (pete)	

[...]

[Textul de mai jos trebuie inserat la acest punct.]

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu-risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)*.

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

Punctul 5.1 Proprietăți farmacodinamice

[...]

Estradiol

[Textul de mai jos trebuie inserat la acest punct. Textul existent relevant trebuie modificat corespunzător]

[Numele inventat] conține substanța activă 17 β -estradiol (0,005 %). Estradiolul este cel mai puternic estrogen natural care acționează la nivel intracelular.

[Textul de mai jos trebuie eliminat de la acest punct]

Pe lângă efectele sale hormonale tipice în cursul perioadei de reproducere, concentrațiile mai mari de estradiol exercită și efecte cutanate caracteristice. La concentrații de aproximativ $\geq 0,01$ % administrat topic sau sistemic, estradiolul lărgeste vasele capilare și favorizează circulația sanguină generală. Estrogenii stimulează proliferarea celulară epitelială la nivelul zonei genitale și al tractului urinar, crescând totodată sinteza de colagen la nivel cutanat.

În mod similar celorlalți hormoni steroidieni, estradiolul acționează direct asupra informației genetice (ADN) prin intermediul receptorilor specifici, ca urmare a administrării sistemice. Astfel, estradiolul afectează transcrierea (sinteza ARN) și, prin urmare, stimulează sinteza proteinelor specifice. În plus, estradiolul are și efecte rapide, non-genomice (transducția semnalului).

[...]

Prednisolon

[Textul de mai jos trebuie inserat la acest punct. Textul existent relevant trebuie modificat corespunzător]

În conformitate cu sistemul de clasificare standard actual pentru corticosteroizii topici, adică slabi (I), cu potență moderată (II), potenți (III) și foarte potenți (IV), prednisolonul – foarte asemănător cu hidrocortizonul produs în mod natural (= cortizol) – aparține primului grup. Astfel, prednisolonul este adecvat în special pentru tratamentul dermatozelor inflamatorii din zonele cu probleme, deoarece are slabe proprietăți antiinflamatorii, antialergice și antipruritice.

Punctul 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Estradiol

[Textul de mai jos trebuie inserat la acest punct. Textul existent relevant trebuie modificat corespunzător]

Nu au fost realizate studii privind absorbția dermică a estradiolului din [numele inventat] în zona genitală feminină externă.

[...]

II. Prospectul

[Informațiile existente referitoare la produs trebuie modificate (inserare, înlocuire sau eliminare a textului, după caz) pentru a reflecta textul convenit mai jos]

1. CE ESTE [numele inventat] ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

[Numele inventat] este un medicament care conține estradiol și prednisolon.

Indicații terapeutice (domenii de utilizare):

[Textul indicației trebuie eliminat, iar în locul lui trebuie inserat textul de mai jos]

Pentru tratamentul inițial extern, de scurtă durată, al bolilor de piele acute, ușoare ale zonei genitale feminine externe, caracterizate prin inflamații, senzație de arsură și mâncărime, la femei după menopauză, pentru care sunt indicați corticosteroizi cu acțiune slabă și estradiol.

[Textul de mai jos trebuie eliminat]

[Numele inventat] cremă se utilizează la femei pentru tratamentul afecțiunii vulvei atrofice, care poate fi atribuită deficitului de estrogen, și al *Lichen sclerosus* (semne pe piele de lungă durată cu senzație de mâncărime) pe organele genitale externe.

2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI [numele inventat]

Nu utilizați [numele inventat]

[Acest punct trebuie să conțină în întregime numai textul următor]

- dacă știți că sunteți alergică (hipersensibilă) la estradiol, prednisolon, alcool cetil stearilic sau la oricare dintre celelalte componente ale [numele inventat]
- dacă ați avut sau sunteți suspectată că ați avea o tumoră benignă sau malignă sensibilă la estrogeni, cum ar fi fibroame în interiorul uterului sau uterine sau cancer al mucoasei uterine
- dacă ați dezvoltat vreodată tumori maligne sensibile la estrogeni
- dacă aveți orice sângerări vaginale inexplicabile
- dacă aveți hiperplazie endometrială netratată (adică îngroșarea mucoasei uterine)
- dacă aveți boli de piele în zona genitală externă cauzate de infecții bacteriene, fungice sau virale

Aveți grijă deosebită când utilizați [numele inventat]

[Textul de mai jos trebuie inserat la acest punct. Textul existent relevant trebuie modificat corespunzător]

- trebuie să utilizați [numele inventat] numai sub supraveghere medicală. Trebuie să întrerupeți tratamentul cu [numele inventat] și să consultați un medic, în special dacă prezentați sângerări genitale neașteptate.
- dacă suferiți sau ați suferit de endometrioză și vi s-a efectuat histerectomie (extirparea uterului).
- atunci când utilizați [numele inventat] în același timp cu produse din latex (de exemplu, prezervative, diafragme). Acest medicament conține componente inactive (în special stearați) care pot reduce funcționalitatea acestor produse, făcându-le astfel mai puțin fiabile.
- Nu trebuie să utilizați [numele inventat] imediat înainte de actul sexual sau ca lubrifiant.

[Textul de mai jos trebuie eliminat]

În cursul utilizării prelungite, trebuie să urmăriți apariția posibilelor efecte sistemice (care afectează întregul organism).

Ca măsură de precauție, [numele inventat] nu poate fi utilizat la copii sau adolescenți.

[...]

3. CUM SĂ UTILIZAȚI [numele inventat]

[...]

[Textul de mai jos trebuie inserat la acest punct. Textul existent relevant trebuie modificat corespunzător]

[Numele inventat] se aplică în strat subțire (aproximativ 1 cm liniar de unguent) pe suprafața pielii afectate a zonei genitale feminine externe, o dată pe zi, iar apoi se masează ușor.

[Numele inventat] nu trebuie aplicat intravaginal sau pe alte părți ale zonei genitale interne.

Doza maximă este o dată pe zi.

În cele mai multe cazuri, [numele inventat] se utilizează timp de 2-3 săptămâni. Nu se recomandă tratamentul mai lung de 4 săptămâni.

[Textul de mai jos trebuie eliminat]

Medicul dumneavoastră va hotărî cât timp trebuie să utilizați crema și dacă este necesară continuarea tratamentului cu o cremă fără corticosteroizi, dar cu doză mare de estradiol, sau cu o cremă care nu conține substanțe active.

[Textul de mai jos trebuie inserat]

[Numele inventat] nu trebuie utilizat la copii sau adolescenți.

[...]

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

[...]

[Textul de mai jos trebuie eliminat]

La utilizarea prelungită (peste 4 săptămâni), trebuie să urmăriți apariția posibilelor efecte sistemice (de exemplu, durere în piept) și a atrofiei pielii.

[...]

[Textul de mai jos trebuie inserat]

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă <medicului dumneavoastră> <sau> <,> <farmacistului> <sau asistentei medicale>. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V*](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

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