

Bilaga III

Ändringar av relevanta avsnitt i produktresumén och bipacksedlar

Anmärkning:

Ändringarna av de relevanta avsnitten i produktresumén och bipacksedlarna är resultatet av skiljedomsförfarandet.

Produktinformationen kan vid ett senare tillfälle uppdateras av medlemsstatens behöriga myndigheter, i tillämpliga fall i samarbete med referensmedlemsstaten, i enlighet med de förfaranden som fastställts i kapitel 4 under avdelning III i direktiv 2001/83/EG.

Del A. – 0,01 procent w / w östradiol-innehållande läkemedel för utvärtes bruk (enligt bilaga I)

[Ändra den befintliga produktinformationen (genom att lägga till, byta ut eller ta bort text beroende på vad som är lämpligt), så att de överenskomna formuleringarna nedan används.]

I. Produktresumé

Avsnitt 4.1 – Terapeutiska indikationer

[Texten i indikationen tas bort och ersätts av texten nedan.]

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

Avsnitt 4.2 Dosering och administreringssätt

[Texten nedan förs in och ersätter den befintliga texten i det här avsnittet.]

För inledning och fortsättning av behandling av postmenopausala symtom. Lägsta effektiva dos bör användas under kortast möjliga tid (se även avsnitt 4.4).

Administreringsväg: kräm för vaginalt bruk

[Fantasinamn] ska appliceras med en applikator.

En fylld applikator dos (= 2 g kräm) förs in före sänggåendet. Under den första behandlingsveckan bör [fantasinamn] appliceras varannan dag, dvs. med intervall på 48 timmar, och därefter två gånger i veckan (underhållsdos). Applikatorn ska rengöras med varmt vatten efter varje gång den använts.

Behandlingen kan påbörjas den dag som passar bäst.

Maximal behandlingstid är 4 veckor.

Endometriesäkerheten vid långvarig behandling och upprepade behandlingskurser är okänd. Med tanke på att det sker systemisk exponering under behandling med [fantasinamn] rekommenderas inte långvarig behandling under längre tid än 4 veckor. Vid kvarstående symtom efter 4 veckor bör alternativa behandlingar övervägas.

Om oväntade blödningar skulle inträffa måste behandlingen med [fantasinamn] tillfälligt upphävas tills blödningsorsaken har klargjorts (se avsnitt 4.4 om endometriesäkerhet).

Om patienten har glömt en dos bör den tas så snart som patienten kommer ihåg den. Att ta en dubbel dos bör undvikas.

Erfarenheten av behandling av kvinnor över 65 års ålder är begränsad.

Avsnitt 4.3 Kontraindikationer

[Texten nedan förs in och ersätter den befintliga texten i det här avsnittet.]

[Fantasinamn] ska inte användas i följande fall:

- Känd, tidigare eller misstänkt bröstcancer.
- Kända eller misstänkta östrogenberoende maligna tumörer (t.ex. endometriecancer).
- Odiagnostiserad genital blödning.
- Obehandlad endometriehyperplasi.
- Tidigare eller aktuell venös tromboembolism (djup ventrombos, lungembolism).
- Kända trombofilistörningar (t.ex. brist på protein C, protein S eller antitrombin, se avsnitt 4.4).
- Pågående eller nyligen inträffad arteriell tromboembolisk sjukdom (t.ex. angina, hjärtinfarkt).
- Akut leversjukdom, eller tidigare leversjukdom så länge som leverfunktionsvärdena inte har återgått till de normala.
- Känd överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.
- Porfyri.

Avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet

[All befintlig text i det här avsnittet tas bort och ersätts av texten nedan.]

Vid behandling av postmenopausala symtom bör hormonsubstitutionsterapi bara inledas för symtom som påverkar livskvaliteten negativt. Under alla omständigheter ska riskerna och nyttan undersökas noggrant minst varje år och hormonsubstitutionsterapi ska bara fortsätta så länge som nyttan är större än risken.

[Fantasinamn] ska inte ges till patienter som behandlas med systemisk hormonsubstitutionsterapi (HRT).

Efter varje gång som [fantasinamn] appliceras under behandlingen sker en övergående stigning av östradiolnivåerna i plasma över det fysiologiska intervallet hos postmenopausala

kvinnor. Av säkerhetsskäl begränsas därför den maximala behandlingstiden till 4 veckor. Vaksamhet krävs avseende möjliga systemiska effekter.

Läkarundersökning/uppföljning

Innan hormonterapi inleds eller återupptas ska en fullständig sjukdomshistoria inhämtas för både patienten och dennes familj. Läkarundersökningen (av bland annat bäckenområdet och bröstet) bör vägledas av detta och av kontraindikationer och varningar om användningen. Regelbundna kontroller rekommenderas under behandlingen med en frekvens och typ som anpassas efter varje patient. Kvinnorna ska informeras om vilka förändringar i bröstet de bör rapportera till läkaren eller sjuksköterskan. Undersökningar såsom lämpliga bildtagningstekniker, t.ex. mammografi, ska utföras i enlighet med för närvarande accepterad screeningpraxis, och modifieras efter den enskilda patientens kliniska behov.

Den farmakokinetiska profilen för [fantasinamn] visar på systemisk absorption av östradiol under behandling, i koncentrationer som tillfälligt överskrider de postmenopausala nivåerna (se avsnitt 5.2). Då detta är en HRT-produkt måste dock följande beaktas:

Förhållanden som kräver övervakning

Patienten ska övervakas noga om något av följande tillstånd förekommer, har förekommit tidigare och/eller har förvärrats under graviditet eller tidigare hormonbehandling. Man bör tänka på att dessa tillstånd kan återkomma eller förvärras under behandling med östrogen, i synnerhet följande:

- Leiomyom (uterusfibroider) eller endometrios
- Riskfaktorer för tromboemboliska störningar (se nedan)
- Riskfaktorer för östrogenberoende tumörer, t.ex. första gradens ärftlighet för bröstcancer
- Hypertoni
- Leverrubbingar (t.ex. leveradenom)
- Diabetes mellitus med eller utan involvering av blodkärl
- Kolelitis
- Migrän eller (svår) huvudvärk
- Systemisk lupus erythematosus
- Tidigare endometriehyperplasi (se nedan)
- Epilepsi
- Astma
- Otoskleros

Efter varje gång som [fantasinamn] appliceras under behandlingen stiger östradiolnivåerna i plasma över det fysiologiska intervallet hos postmenopausala kvinnor. Av säkerhetsskäl

begränsas därför den maximala behandlingstiden till 4 veckor. Vaksamhet krävs avseende möjliga systemiska effekter.

[Fantasinamn] ska inte ges till patienter som behandlas med systemisk hormonsubstitutionsterapi (HRT).

Skäl till omedelbar indragning av behandling

Behandlingen ska avbrytas om en kontraindikation upptäcks och i följande situationer:

- Ikterus eller försämrad leverfunktion
- Signifikant höjning av blodtrycket
- Ny insättning av migränhuvudvärk
- Graviditet

Endometriehyperplasi och carcinom

Kvinnor med kvarvarande livmoder som har onormal blödning av okänd etiologi eller kvinnor med kvarvarande livmoder som tidigare behandlats med enbart östrogen bör undersökas särskilt noga för att utesluta hyperstimulering/malignitet i endometrium innan behandling med [fantasinamn] inleds.

Risken för endometriehyperplasi och carcinom hos kvinnor med kvarvarande livmoder är förhöjd när östrogen administreras ensamt under långa perioder. Den rapporterade ökningen av risken för endometriecancer hos kvinnor som använder enbart systemiskt östrogen varierar från 2 till 12 gånger jämfört med icke-användare, beroende av både behandlingslängd och östrogendos. Efter avbruten behandling är risken fortfarande förhöjd i minst 10 år.

Den endometriala säkerheten vid långvarig (längre än ett år) eller upprepad användning av vaginalt lokalt administrerat östrogen är osäker. Behandlingen bör därför granskas innan en 4 veckor lång behandlingskur med [fantasinamn] upprepas, där särskilt alla symtom på endometriehyperplasi eller carcinom uppmärksammas.

Om blödning eller stänklödning uppstår någon gång under behandlingen ska orsaken undersökas, vilket kan omfatta endometriebiopsi för att utesluta endometriemalignitet.

Kvinnan bör få rådet att kontakta läkare om blödning eller stänklödning uppstår under behandling med [fantasinamn].

Stimulering med enbart östrogen kan leda till premalign eller malign transformation i residuala foci av endometrios. Därför bör försiktighet iakttas när detta läkemedel ges till kvinnor som har genomgått hysterektomi till följd av endometrios, särskilt om det är känt att de har residual endometrios.

Riskuppskattningar har gjorts från systemisk exponering (HRT) och det är inte känt hur dessa kan tillämpas på lokal behandling.

Bröstcancer

Den samlade evidensen tyder på att det finns en förhöjd risk för bröstcancer hos kvinnor som tar kombinerat östrogen-progestagen och möjligen också för HRT med enbart östrogen, dvs. beroende på längden av behandlingen med HRT.

Vid WHI-prövningen sågs ingen förhöjd risk för bröstcancer hos kvinnor som har genomgått hysterektomi och får HRT med enbart östrogen. Observationsstudier har oftast rapporterat en liten ökning av risken för att diagnostiseras med bröstcancer, som är betydligt mindre än hos dem som använder kombinationer av östrogen-progestagen.

Riskökningen blir tydlig efter att de använts ett fåtal år men återgår till basnivå (baseline) några (högst fem) år efter att behandlingen avbrutits.

Det är osäkert om det finns ett samband mellan risken för bröstcancer och lokal behandling med vaginalt östrogen.

HRT, särskilt kombinerad behandling med östrogen-progestagen, ökar mammografibildernas täthet, vilket kan ha en negativ effekt på den radiologiska detektionen av bröstcancer.

Riskuppskattningar har gjorts från systemisk exponering (HRT) och det är inte känt hur dessa kan tillämpas på lokal behandling.

Äggstockscancer

Äggstockscancer är mycket mer sällsynt än bröstcancer. Långvarig användning (minst 5-10 år) av HRT-produkter med enbart östrogen har förknippats med en lätt förhöjd risk för äggstockscancer. Enligt vissa studier, såsom WHI-prövningen, kan den långvariga användningen av kombinerade HRT-preparat ge en liknande eller något lägre risk (se avsnitt 4.8).

Det är osäkert om det finns ett samband mellan risken för äggstockscancer och lokal behandling med vaginalt östrogen.

Riskuppskattningar har gjorts från systemisk exponering (HRT) och det är inte känt hur dessa kan tillämpas på lokal behandling.

Venös tromboembolism

HRT är förknippat med en 1,3-3 gånger så stor risk för att utveckla venös tromboembolism (VTE), dvs. djup ventrombos eller lungembolism. Förekomsten är mer sannolik under det första året av HRT än senare.

Patienter med kända trombofila tillstånd har en förhöjd risk för VTE och HRT kan addera till denna risk. HRT är därför kontraindicerat hos dessa patienter (se avsnitt 4.3).

Allmänt erkända riskfaktorer för VTE inkluderar användning av östrogener, hög ålder, större kirurgiska ingrepp, fetma efter en längre tids immobilisering ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), under graviditet/postpartum, systemisk lupus erythematosus (SLE) och cancer. Det finns ingen konsensus om åderbråcks eventuella roll vid VTE.

Det är osäkert om det finns ett samband mellan venös tromboembolism och lokal behandling med vaginalt östrogen.

Liksom hos alla postoperativa patienter måste profylaktiska åtgärder övervägas för att förebygga VTE efter operation. Om en längre tids immobilisering ska följa efter en planerad operation så rekommenderas ett tillfälligt avbrott av HRT 4 till 6 veckor tidigare. Behandlingen ska inte återupptas förrän kvinnan har en fullständig rörlighet.

Hos kvinnor utan egen bakgrund av VTE men som har en första gradens släkting med tidigare trombos i unga år kan screening erbjudas efter noggrann rådgivning avseende dess begränsningar (bara vissa av de trombofila defekterna identifieras genom screening).

Om en trombofil defekt identifieras vilken avviker mot trombos hos familjemedlemmar eller om defekten är "allvarlig" (t.ex. brist på antitrombin, protein S eller protein C eller en kombination av defekter) är HRT kontraindicerat.

Nytta-riskförhållandet för användning av HRT måste noga övervägas hos kvinnor som redan genomgår kronisk antikoagulationsbehandling.

Om VTE utvecklas efter inledd behandling ska läkemedlet sättas ut. Patienterna ska uppmanas att genast kontakta läkare om de märker av potentiella tromboemboliska symtom (t.ex. smärtande svullnad i ett ben, plötslig bröstsmärta, dyspné).

Riskuppskattningar har gjorts från systemisk exponering (HRT) och det är inte känt hur dessa kan tillämpas på lokal behandling.

Kranskärslsjukdom (CAD)

Det finns inga evidens från randomiserade kontrollerade prövningar för skydd mot hjärtinfarkt hos kvinnor med eller utan befintlig CAD som fick kombinerat östrogen-progestagen eller enbart östrogen.

I randomiserade kontrollerade data påträffades ingen förhöjd risk för CAD hos kvinnor som genomgått hysterektomi och får behandling med enbart östrogen.

Riskuppskattningar har gjorts från systemisk exponering (HRT) och det är inte känt hur dessa kan tillämpas på lokal behandling.

Ischemisk stroke

Behandling med kombinerat östrogen-progestagen och enbart östrogen är förknippad med en upp till 1,5 gånger förhöjd risk för ischemisk stroke. Den relativa risken förändras inte med åldern eller tiden efter menopaus. Men eftersom basnivåriskens för stroke är kraftigt åldersberoende ökar den totala risken för stroke med åldern hos kvinnor som använder HRT.

Det är osäkert om det finns ett samband mellan ischemisk stroke och lokal behandling med vaginalt östrogen.

Riskuppskattningar har gjorts från systemisk exponering (HRT) och det är inte känt hur dessa kan tillämpas på lokal behandling.

Övriga tillstånd

Östrogener kan orsaka vätskeretention varför patienter med hjärtsjukdom eller nedsatt njurfunktion bör observeras noga.

Kvinnor med känd hypertriglyceridemi bör följas upp noga under östrogensubstitutions- eller hormonsubstitutionsterapi eftersom sällsynta fall av kraftigt förhöjda triglycerider i plasma som leder till pankreatit har beskrivits vid östrogenbehandling vid detta tillstånd.

Det är okänt om det finns ett samband mellan befintlig hypertriglyceridemi och lokal behandling med vaginalt östrogen.

Östrogener ökar halten av tyreoidabindande globulin (TBG), vilket leder till en förhöjd halt av totalt cirkulerande tyreoidahormon (uppmätt genom proteinbundet jod (PBI)), T4-nivåer (genom kolonn eller radioimmunoassay) eller T3-nivåer (genom radioimmunoassay).

Upptaget av T3-resin sjunker, och återspeglar det förhöjda TBG. Koncentrationerna av fritt T4- och T3 är oförändrade. Övriga bindande proteiner kan vara förhöjda i serum, ex. kortikoidbindande globulin (CBG), könshormonbindande globulin (SHBG), vilket leder till högre halter av cirkulerande kortikosteroider respektive könssteroider. Koncentrationerna av fritt eller biologiskt aktivt hormon är oförändrade. Övriga plasmaproteiner kan vara förhöjda (angiotensinogen/reninsubstrat, alfa-1-antitrypsin, ceruloplasmin).

HRT förbättrar inte den kognitiva funktionen. Enligt vissa evidens från WHI-prövningen finns det en förhöjd risk för trolig demens hos kvinnor som börjar använda kontinuerlig kombinerad HRT eller HRT med enbart östrogen efter 65 års ålder.

I sällsynta fall har benigna, och i ännu mer sällsynta fall maligna levertumörer som leder till enstaka fall av livshotande intra-abdominal blödning, observerats efter användning av hormonella substanser såsom de i [fantasinamn]. Vid fall av allvarliga övre bukbesvär, förstörd lever eller tecken på intra-abdominal blödning ska en levertumör övervägas i differentialdiagnosen.

Anmärkning:

En intravaginal applikator kan orsaka mindre lokala trauman, särskilt hos kvinnor med allvarlig vaginal atrofi.

[Fantasinamn] får inte användas omedelbart före samlag eller som ett glidmedel, så att inte partnern drabbas av eventuella biverkningar.

Användning av [fantasinamn] tillsammans med latexprodukter (t.ex. kondomer, pessarer) kan minska funktionen hos dessa produkter och göra dem mindre tillförlitliga eftersom [fantasinamn] innehåller hjälpämnen (andra innehållsämnen, särskilt stearater).

Cetyl-stearylalkohol kan orsaka lokal hudirritation (t.ex. kontaktdermatit).

Avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

[All text i det här avsnittet tas bort och ersätts av texten nedan.]

Interaktioner av [fantasinamn] med andra läkemedel har inte undersökts.

Metabolismen av östrogener kan dock höjas genom samtidig användning av ämnen som är kända för att inducera läkemedelsmetaboliserande enzymer, särskilt cytokrom P450-enzymerna, såsom antiepileptika (t.ex. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) och antiinfektiva (t.ex. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Ritonavir och nelfinavir, som är kända för att vara starka hämmare, uppvisar ändå inducerande egenskaper när de används samtidigt med steroidhormoner. Växtbaserade beredningar innehållande johannesört (*Hypericum Perforatum*) kan inducera metabolismen av östrogener.

I kliniken kan en ökad metabolism av östrogener leda till sänkt effekt och förändringar av den uterina blödningsprofilen.

Avsnitt 4.6 Graviditet och amning

[Texten nedan förs in i det här avsnittet och ersätter den befintliga texten, som tas bort.]

Graviditet

[Fantasinamn] är inte indicerat under graviditeten. Om graviditet uppstår under behandling med [fantasinamn] ska behandlingen omedelbart sättas ut. Resultaten från de flesta hittills utförda epidemiologiska studier gällande oavsiktlig fostrexponering för östrogener indikerar inga teratogena eller fostertoxiska effekter.

Amning

[Fantasinamn] ska inte användas under amning.

Avsnitt 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

[Texten nedan förs in i det här avsnittet och ersätter den befintliga texten, som tas bort.]

[Fantasinamn] har troligtvis ingen effekt på vakenheten eller koordinationen.

Avsnitt 4.8 Biverkningar

[Texten nedan förs in i det här avsnittet och ersätter den befintliga texten, som tas bort.]

Erfarenhet efter godkännandet för försäljning

Följande biverkningar förknippade med [fantasinamn] har rapporterats:

Organsystem (MedDRA)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000 < 1/100$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället	Övergående, lindrig lokal irritation (t.ex. pruritus, sveda). Lätt utsöndring	Överkänslig hudreaktion (allergiskt kontakteksem)

Följande biverkningar har förknippats med oral och/eller transdermal östrogenbehandling (klasseffekter):

Organsystem	Vanliga $\geq 1/100 < 1/10$ ($\geq 1\%$ och $< 10\%$)	Mindre vanliga $> 1/1000 < 1/100$ ($> 0,1\%$ och $< 1\%$)
Infektioner och infestationer		Vaginit, däribland vaginal candidiasis
Immunsystemet		Överkänslighet
Psykiska störningar	Depression	Förändrad libido, humörstörningar
Centrala och perifera nervsystemet		Yrsel, huvudvärk, migrän, ångest
Ögon		Intolerans mot kontaktlinser
Blodkär		Ventrombos, lungemboli
Magtarmkanalen		Illamående, uppsvälldhet, buksmärta
Lever och gallvägar		Sjukdom i gallblåsan
Hud och subkutan vävnad	Alopeci	Kloasma/melasma, hirsutism, pruritus, hudutslag
Muskuloskeletala systemet, bindväv och benvävnad	Artralgi, benkramper	

Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Onormal uterin blödning (genombrottsblödning/stänkbldning), smärta i bröstet, ömhet i bröstet, förstorade bröst, utsöndring från bröstet, leukorré	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Ödem
Undersökningar	Viktförändringar (ökning eller minskning), förhöjda triglycerider	

Bröstcancerrisk

Riskuppskattningar har gjorts från systemisk exponering och det är inte känt hur dessa kan tillämpas på lokala behandlingar.

- En upp till 2 gånger förhöjd risk för att få bröstcancer rapporteras hos kvinnor som behandlas med kombinerat östrogen-progestogen i mer än 5 år.
- All förhöjd risk som ses hos användare av enbart östrogen är avsevärt lägre än hos dem som använder kombinationer av östrogen-progestogen.
- Risknivån är beroende av användningstiden (se avsnitt 4.4).
- Resultat av den största randomiserade placebokontrollerade prövningen (WHI-studie) och den största epidemiologiska studien (MWS) presenteras.

Studie av en miljon kvinnor – uppskattad ytterligare risk för bröstcancer efter 5 års användning

Åldersintervall (år)	Extra fall per 1000 användare av HRT under 5 årsperiod*	Riskkvot	Extra fall per 1000 HRT-användare under 5 år (95 % KI)
HRT med enbart östrogen			
50 – 65	9 – 12	1.2	1 – 2 (0 – 3)
Kombinerat östrogen-progestogen			
50 – 65	9 – 12	1.7	6 (5 – 7)
* Har tagits från baselineincidenser i utvecklade länder. # Total riskkvot. Riskkvoten är inte konstant utan ökar med ökande användningstid Anmärkning: Eftersom bakgrundsincidensen av bröstcancer skiljer sig åt mellan EU:s länder, förändras också antalet extra fall av bröstcancer proportionerligt.			

USA:s WHI-studier – ytterligare risk för bröstcancer efter 5 års användning

Åldersintervall (år)	Incidens per 1000 kvinnor i placeboarmen under 5-årsperiod*	Riskkvot och 95 % KI	Extra fall per 1000 HRT-användare under 5 år (95 % KI)
CEE enbart östrogen			
50 – 79	21	0.8 (0.7 – 1.0)	-4 (-6 – 0)*
CEE+MPA östrogen & progestogen ^{\$}			
50 – 79	17	1.2 (1.0 – 1.5)	+4 (0 – 9)

* WHI-studie av kvinnor utan livmoder, vilken inte visar en förhöjd risk för bröstcancer.

\$ När analysen begränsades till kvinnor som inte hade använt HRT före studien sågs ingen förhöjd risk under de första 5 åren av behandling; efter 5 år var risken högre än icke-användare

Endometriehyperplasi och carcinom

Risken för endometriehyperplasi och carcinom hos kvinnor med kvarvarande livmoder är förhöjd när östrogener administreras ensamt under långa perioder. Se avsnitt 4.2 och 4.4.

Äggstockscancer

Riskuppskattningar har gjorts från systemisk exponering och det är inte känt hur dessa kan tillämpas på lokala behandlingar.

Långvarig användning av enbart östrogen och kombinerat östrogen-progestogen HRT har förknippats med en lätt förhöjd risk för äggstockscancer. I studien av en miljon kvinnor ledde 5 år av HRT till 1 extra fall per 2 500 användare.

Risk för venös tromboembolism

Riskuppskattningar har gjorts från systemisk exponering och det är inte känt hur dessa kan tillämpas på lokala behandlingar.

HRT är förknippat med en 1,3-3 gånger ökad relativ risk för att utveckla venös tromboembolism (VTE), dvs. djup ventrombos eller lungembolism. Att något sådant sker är mer sannolikt under det första året som HT används (se avsnitt 4.4). Resultaten av WHI studierna presenteras:

WHI-studier – Ytterligare risk för VTE under 5 års användning

Åldersintervall (år)	Incidens per 1000 kvinnor placeboarm under 5 år	Riskkvot och 95 % KI	Extra fall per 1000 användare
Enbart oralt östrogen*			
50 – 59	7	1.2(0.6 – 2.4)	1 (-3 – 10)
Kombinerat oralt östrogen-progestogen			
50 – 59	4	2.3 (1.2 – 4.3)	5 (1 – 13)

*Studie av kvinnor utan livmoder

Risk för kranskärslsjukdom

Riskuppskattningar har gjorts från systemisk exponering och det är inte känt hur dessa kan tillämpas på lokala behandlingar.

Risken för kranskärslsjukdom är något förhöjd hos dem som använder kombinerat östrogen-progestogen HRT som är över 60 år (se avsnitt 4.4).

Risk för ischemisk stroke

Riskuppskattningar har gjorts från systemisk exponering och det är inte känt hur dessa kan tillämpas på lokala behandlingar.

Användningen av behandling med enbart östrogen och östrogen + progestagen är förknippad med en upp till 1,5 gånger ökad relativ risk för ischemisk stroke. Risken för hemorragisk stroke är inte förhöjd under användning av HRT.

Denna relativa risk är inte beroende av åldern eller användningstiden, men eftersom baseline-risken är kraftigt åldersberoende ökar den totala risken för stroke med åldern hos kvinnor som använder HRT, se avsnitt 4.4.

Kombinerade WHI-studier – Ytterligare risk för ischemisk stroke* under 5 års användning

Åldersintervall (år)	Incidens per 1000 kvinnor placeboarm under 5 år	Risikkvot och 95 % KI	Extra fall per 1000 användare under 5 år
50 – 59	8	1.3 (1.1 – 1.6)	3 (1 – 5)

* Ingen skillnad gjordes mellan ischemisk och hemorragisk stroke.

Andra biverkningar har rapporterats i samband med behandling med östrogen/progestogen. Riskuppskattningar har gjorts från systemisk exponering och det är inte känt hur dessa kan tillämpas på lokala behandlingar:

- Hud och subkutan vävnad: erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulär purpura.
- Trolig demens över 65 års ålder (se avsnitt 4.4).
- Sjukdom i gallblåsan.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

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

Avsnitt 4.9 Överdoser

[Texten nedan förs in i det här avsnittet. Eventuell annan tidigare text i det här avsnittet tas bort.]

Biverkningar – såsom magtarmbesvär, illamående, osv. – kan uppstå efter oavsiktlig eller avsiktlig administrering av stora mängder av [fantasinamn]. Behandlingen är symtomatisk.

Avsnitt 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

[...]

[Ta bort texten nedan från det här avsnittet.]

[Fantasinamn] innehåller 17 β -östradiol som aktiv substans, som är ett naturligt könshormon, vid en koncentration på 0,01 procent. Östradiol är det mest potenta naturliga östrogenet med intracellulär verkan. Förutom de typiska hormonella effekterna under den reproduktiva tiden utövar östradiol även karakteristiska effekter på huden. Vid omkring $\geq 0,01$ procent utvärtes eller systemiskt tillsatt östradiol vidgas kapillärkärlen och främjas allmän genomblödning. Östrogen stimulerar epitelcellsproliferationen i genitalområdet och urinvägarna, samt ökar kollagensyntesen i huden.

Liksom andra steroidhormoner verkar östradiol direkt på den genetiska informationen (DNA) via specifika receptorer. Östradiol påverkar därigenom transkriptionen (RNA-syntesen) och stimulerar på så vis syntesen av specifika proteiner. Dessutom har östradiol även snabba icke-genomeffekter (signaltransduktion).

[Lägg till texten nedan i avsnittet.]

Den aktiva beståndsdelen, syntetiskt 17 β -östradiol, är kemiskt och biologiskt identiskt med endogent östradiol hos människa.

Endogent 17 β -östradiol inducerar och upprätthåller kvinnans primära och sekundära sexuella kännetecken. Den biologiska effekten av 17 β -östradiol utövas via ett antal specifika östrogenreceptorer. Steroidreceptorkomplexet är bundet till cellernas DNA och inducerar syntesen av specifika proteiner.

Mognaden av det vaginala epitelet är beroende av östrogen. Östrogen ökar antalet ytliga och mellanliggande celler och minskar antalet basalceller i vaginalutstryk.

Östrogen upprätthåller vaginas pH runt dess normala intervall (4,5) vilket förstärker den normala bakteriefloran.

Avsnitt 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

[Lägg till texten nedan i avsnittet. Eventuell annan tidigare text i det här avsnittet tas bort.]

Efter att östradiol applicerats vaginalt tas det upp från det vaginala epitelet och kommer in i blodomloppet i koncentrationer som tillfälligt överskrider det postmenopausala intervallet.

Följande värden fastställdes efter att en singeldos på 2 g [fantasinamn] administrerats, motsvarande 200 µg E2: $AUC_{0-\infty} = 887,5 \text{ pg/ml}\cdot\text{h}$; $AUC_{0-tz} = 799,5 \text{ pg/ml}\cdot\text{h}$; $C_{\text{max}} = 86,2 \text{ pg/ml}$. Den geometriska genomsnittliga halveringstiden för E2 var 5,05 timmar, med en hög interindividuell variabilitet. I en annan studie var östradiols genomsnittliga serumkoncentrationer vid baseline och vid dag 31 (dvs. omkring 36 timmar efter att studieläkemedlet administrerades på dag 29) 6,4 pg/ml respektive 15,1 pg/ml, i gruppen med [fantasinamn] och 4,4 pg/ml respektive 6,2 pg/ml i placebogruppen.

Östradiol metaboliseras snabbt i levern och magtarmkanalen till östron och sedan till östriol. Östradiols omvandling till östriol är irreversibel. Över 95 procent av östriolet utsöndras i urinen, främst i form av glukuronider.

Avsnitt 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

[Lägg till texten nedan i avsnittet. Eventuell annan tidigare text i det här avsnittet tas bort.]

17β-Östradiol är en välkänd substans. Icke-kliniska studier gav inga kompletterande uppgifter om relevans för klinisk säkerhet förutom de som redan finns i andra avsnitt av produktresumén.

Avsnitt 6.5 Förpackningstyp och innehåll

[Ta bort texten nedan från det här avsnittet.]

[...] och kutan användning i området för de yttre könsorganen.

II. Bipacksedel

[Ändra den befintliga produktinformationen (genom att lägga till, byta ut eller ta bort text beroende på vad som är lämpligt), så att de överenskomna formuleringarna används enligt nedan.]

1. VAD [FANTASINAMN] ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

[Ta bort texten nedan från avsnittet.]

[Fantasinamn] är en kräm som innehåller östradiol för vaginalt bruk.

[Fantasinamn] används:

för behandling av atrofiska rubbningar i vaginan och vulvan, vilka orsakas av en brist på östrogen, t.ex. atrofisk vaginit, samlagsproblem, vaginal stenosis (förträngning), vulvaatrofi med sveda och klåda.

[Lägg till texten nedan i avsnittet.]

[Fantasinamn] är en kräm för vaginalt bruk som innehåller östradiol.

- Östradiol är ett kvinnligt könshormon.
- Det tillhör en grupp hormoner som kallas östrogener.
- Det är exakt samma hormon som det östradiol som framställs i kvinnors äggstockar.

[Fantasinamn] tillhör en grupp läkemedel som kallas lokal hormonsubstitutionsterapi (HRT, Hormone Replacement Therapy).

Det används för att lindra symtom i vaginan efter klimakteriet, såsom torrhet eller irritation. Med medicinska termer kallas detta "vaginal atrofi". Det orsakas av minskade nivåer av östrogen i din kropp. Detta sker naturligt efter klimakteriet.

[Fantasinamn] verkar genom att ersätta det normalt framställda östrogenet i kvinnornas äggstockar. Det förs in i vaginan, så att hormonet frisätts där det behövs. Detta kan lindra obehag i vaginan.

2. Innan du använder [fantasinamn]

[Ta bort befintlig text i avsnittet och ersätt den med texten nedan.]

Efter varje gång som [fantasinamn] appliceras under behandlingen sker en tillfällig stigning av östradiolnivåerna i plasma över det fysiologiska intervallet hos kvinnor efter klimakteriet. Av säkerhetsskäl bör du därför inte använda [fantasinamn] längre än 4 veckor.

Använd inte [fantasinamn] när du använder andra HRT-produkter såsom tabletter, plåster eller gel med östrogen för att behandla blodvallningar eller förebygga osteoporos (benskörhet).

Sjukdomshistoria och regelbundna kontroller

Användningen av HRT innebär risker som behöver övervägas när man beslutar huruvida man bör påbörja behandling med [fantasinamn], eller om man bör fortsätta ta det.

Innan du börjar (eller börjar om) med HRT kommer läkaren att ställa frågor om din och din familjs sjukdomshistoria. Läkaren kan besluta att utföra en läkarundersökning. I denna kan ingå en undersökning av dina bröst och/eller en inre undersökning, om så är nödvändigt.

Följ läkarens rekommendationer om regelbunden undersökning av bröstet (mammografi).

Använd inte [fantasinamn] om

- du är **allergisk** (överkänslig) mot **östradiol** eller mot något annat innehållsämne i [fantasinamn] (se listan i avsnitt 6 Övriga upplysningar),
- du har eller någonsin har haft **bröstcancer**, eller du misstänks ha det,
- du har eller någonsin har haft **cancer som är känslig för östrogener**, såsom cancer i livmoderslemhinnan (endometriet), eller du misstänks ha det,
- du har någon **oförklarlig vaginal blödning**,
- du har en ökad **förtjockning av livmoderslemhinnan** (endometriehyperplasi) som inte har behandlats,
- du har eller någonsin har haft en **blodpropp i en ven** (trombos), t.ex. i benen (djup ventrombos) eller lungorna (lungembolism),
- du har en **blodkoagulationsrubbning** (t.ex. brist på protein C, protein S eller antitrombin),
- du har eller nyligen har haft en sjukdom orsakad av blodproppar i artärerna, såsom en **hjärtattack, stroke** eller **angina** (kärlekram),
- du har eller någonsin har haft en **leversjukdom** och dina leverfunktionsvärden inte har återgått till de normala,
- du har ett sällsynt blodproblem som kallas **"porfyri"**, vilket förs vidare i familjer (ärvs).

Om något av dessa tillstånd uppstår för första gången medan du använder [fantasinamn] ska du genast sluta ta det och omedelbart vända dig till läkare.

Var särskilt försiktig med [fantasinamn]

Tala om för läkaren om du har eller någonsin har haft något av följande problem innan du påbörjar behandlingen. Om så är fallet bör du träffa läkaren oftare för att genomgå kontroller. [Fantasinamn] är avsett för kortvarig (4 veckor) lokal behandling i vaginan och upptaget i blodet är lägre. Det är därför mindre troligt att nedanstående tillstånd kommer att försämrats eller återkomma under behandling med [fantasinamn].

- Astma
- Epilepsi
- Diabetes
- Gallstenar
- Högt blodtryck
- Migrän eller svår huvudvärk
- En leverstörning, såsom en benign (godartad) levertumör

- Tillväxt av livmoderslemhinnan utanför livmodern (endometrios) eller om du tidigare haft onormal tillväxt av livmoderslemhinnan (endometriehyperplasi)
- En sjukdom som drabbar trumhinnan och hörseln (otoskleros)
- En sjukdom i immunsystemet som påverkar många organ i kroppen (systemisk lupus erythematosus, SLE)
- Förhöjd risk för att få en östrogenkänslig cancer (såsom att ha en mamma, syster eller mormor/farmor som har haft bröstcancer)
- Förhöjd risk för att utveckla blodproppar (se ”Blodproppar i en ven (trombos)”)
- Fibroider (godartad tillväxt) inuti livmodern
- En mycket hög halt av fett i blodet (triglycerider)
- Vätskeansamling till följd av hjärt- eller njurproblem.

Använd inte [fantasinamn] när du använder andra HRT-produkter såsom tabletter, plåster eller gel med östrogen för att behandla blodvallningar eller förebygga osteoporos.

Sluta använda [fantasinamn] och uppsök genast läkare

om du märker något av följande när du använder HRT:

- Migränliknande huvudvärk som inträffar för första gången.
- Gulfärgning av huden eller ögonvitrorna (gulsot). Detta kan vara tecken på en leversjukdom.
- En kraftig höjning av blodtrycket (med symtom såsom huvudvärk, trötthet, yrsel).
- Något av de tillstånd som nämns i avsnittet ”Använd inte [fantasinamn]”.

Om du blir gravid.

Om du märker av tecken som tyder på en blodpropp, till exempel

- smärtande svullnad och rodnad i benen,
- plötslig bröstsmärta,
- svårighet att andas.

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

Följande risker gäller HRT-läkemedel som cirkulerar i blodet. Det är inte känt hur dessa risker gäller lokalt administrerade behandlingar såsom [fantasinamn].

HRT och cancer

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

Att ta HRT-tabletter som enbart innehåller östrogen en längre tid kan öka risken för att utveckla cancer i livmoderslemhinnan (endometriet). Det är osäkert huruvida långvarig (längre än ett år) eller upprepad användning av vaginalt administrerade lokala östrogenprodukter innebär en liknande risk.

Om du får **genombrottsblödning eller stänklödning** är det vanligtvis inget att oroa sig över, men du bör avtala tid med läkare. Det kan vara ett tecken på att din livmoderslemhinna har blivit tjockare.

Bröstcancer

Beläggen tyder på att intag av kombinerat östrogen-progestagen och möjligen även HRT med enbart östrogen ökar risken för bröstcancer. Den extra risken beror på hur länge du tar HRT. Den förhöjda risken blir tydlig inom några år. Den återgår dock till normal risk inom några år (högst 5 år) efter att behandlingen avbrutits.

Vad gäller kvinnor med borttagen livmoder och som använder HRT med enbart östrogen under 5 år har en liten eller ingen ökning av bröstcancerrisken påvisats.

Jämför

I genomsnitt kommer diagnosen bröstcancer att ställas på 9 till 14 kvinnor av 1000 i åldern 50 till 79 år som inte tar HRT under en 5-årsperiod. Vad gäller kvinnor i åldern 50 till 79 år som tar HRT med östrogen-progestagen under 5 år kommer det att finnas 13 till 20 fall bland 1000 användare (dvs. 4 till 6 extra fall).

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

- fördjupning i huden,
- förändringar på bröstvårtan,
- alla knölar du kan se eller känna.

Äggstockscancer

Äggstockscancer är sällsynt. En lätt förhöjd risk för äggstockscancer har rapporterats hos kvinnor som tar HRT under minst 5 till 10 år.

I genomsnitt kommer diagnosen äggstockscancer att ställas på omkring 2 kvinnor av 1000 i åldern 50 till 69 år som inte tar HRT under en 5-årsperiod. Vad gäller kvinnor som har tagit HRT i 5 år kommer det att finnas mellan 2 och 3 fall per 1000 användare (dvs. upp till 1 extra fall).

Effekten av HRT på hjärta och cirkulation

Blodproppar i en ven (trombos)

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

Blodproppar kan vara allvarliga, och om en sådan uppstår i lungorna kan den orsaka bröstsmärta, andnöd, svimning eller t.o.m. dödsfall.

Det är mer troligt att du får en blodpropp i en ven när du blir äldre och om något av följande gäller för dig. Informera din läkare om något av följande förhållanden gäller dig:

- Du kan inte gå under lång tid till följd av större kirurgiskt ingrepp, skada eller sjukdom.
- Du är kraftigt överviktig (BMI >30 kg/m²).
- Du har problem med blodets koagulering som kräver långvarig behandling med ett läkemedel för att förebygga blodproppar.
- Om någon av dina nära släktingar någonsin haft en blodpropp i benet, lungorna eller något annat organ.
- Du har systemisk lupus erythematosus (SLE).
- Du har cancer.

Vad gäller tecken på en blodpropp, se ”Sluta använda [fantasinamn] och uppsök genast läkare”.

Jämför

Om man ser på kvinnor i 50-årsåldern som inte tar HRT skulle i genomsnitt 4 till 7 av 1000 förväntas få en blodpropp i en ven under en 5-årsperiod.

Vad gäller kvinnor i 50-årsåldern som har tagit HRT med östrogen-progestagen i över 5 år kommer det att finnas 9 till 12 fall bland 1000 användare (dvs. 5 extra fall).

Vad gäller kvinnor i 50-årsåldern med borttagen livmoder och som fått östrogen-progestagen i över 5 år kommer det att finnas 5 till 8 fall bland 1000 användare (dvs. 1 extra fall).

Hjärtsjukdom (hjärtattack)

Det finns inga belägg för att HRT förebygger en hjärtattack.

Det är något mer troligt att kvinnor över 60 år som använder HRT med östrogen-progestagen utvecklar hjärtsjukdom än de som inte tar något HRT.

Vad gäller kvinnor med borttagen livmoder och som enbart får östrogen finns det ingen förhöjd risk för att utveckla hjärtsjukdom.

Stroke (slaganfall)

HRT-användare löper omkring 1,5 gånger större risk att få en stroke än icke-användare. Antalet extra fall av stroke till följd av HRT-användning kommer att öka med åldern.

Jämför

Om man ser på kvinnor i 50-årsåldern som inte tar HRT skulle i genomsnitt 8 av 1000 förväntas få en stroke under en 5-årsperiod. Vad gäller kvinnor i 50-årsåldern som tar HRT kommer det att finnas 11 fall bland 1000 användare, under 5 år (dvs. 3 extra fall).

Övriga tillstånd

HRT förebygger inte minnesförlust. Det finns vissa belägg för en högre risk för minnesförlust hos kvinnor som börjar använda HRT efter 65 års ålder. Be din läkare om råd.

Anmärkning

Cetyl-stearylalkohol kan orsaka lokal hudirritation (t.ex. kontaktdermatit).

Använd inte [fantasinamn] direkt före samlag eller som ett glidmedel, så att inte din partner drabbas av eventuella biverkningar.

Var särskilt försiktig när [fantasinamn] används tillsammans med latexprodukter (t.ex. kondomer, pessarer) eftersom det innehåller hjälpämnen (andra innehållsämnen, särskilt stearater) som kan minska funktionen hos dessa produkter och göra dem mindre tillförlitliga.

Om du har en mycket känslig hud i din vagina ska du vara försiktig när du för in applikatorn i vaginan.

Användning av andra läkemedel

Interaktioner av [fantasinamn] med andra läkemedel har inte undersökts.

Graviditet och amning

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

Körförmåga och användning av maskiner

Ingen känd effekt.

3. Hur du använder [fantasinamn]

[Lägg till texten nedan i avsnittet och ta bort eventuell tidigare text.]

Följ alltid anvisningarna i denna information när du använder [fantasinamn]. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Doseringsanvisningar, administreringsmetod och varaktighet

Följande information gäller såvida inte din läkare har ordinerat [fantasinamn] på annat sätt. Följ alltid bruksanvisningen, i annat fall riskerar du att [fantasinamn] inte verkar på rätt sätt.

Hur du använder [fantasinamn]

[Fantasinamn] är en kräm för vaginalt bruk.

Det finns begränsad erfarenhet av behandling av kvinnor över 65 års ålder.

Du kan börja använda [fantasinamn] den dag som passar dig bäst.

[Fantasinamn] ska appliceras med en applikator.

För in innehållet i en fylld applikator (= 2 g kräm) innan du går till sängs. Under den första behandlingsveckan bör [fantasinamn] appliceras varannan dag – dvs. med intervall på 48 timmar – och därefter två gånger i veckan (underhållsdos). Applikatorn ska rengöras med varmt vatten efter varje användning. Behandlingen ska inte överskrida 4 veckor. Använd inte eventuellt återstående innehåll efter avslutad behandlingskur.

[I detta avsnitt läggs delen om applicering av krämen med hjälp av applikator till. Denna del av avsnitt 3 har inte ändrats under denna procedur.]

[...]

[Texten nedan läggs till efter avsnittet "Rengör applikatorn efter användning".]

Om applikatoren är skadad, informera tillverkaren och använd den inte.

Hur länge ska du fortsätta använda [fantasinamn]?

[Fantasinamn] ska inte användas under längre tid än 4 veckor.

Det är okänt huruvida långvarig behandling eller upprepade behandlingskuror orsakar ökad förtjockning av livmoderslemhinnan (endometriehyperplasi) och livmodercancer (endometriecancer). Därför rekommenderas inte långvarig behandling under längre tid än 4 veckor. Om symtom på vaginal atrofi kvarstår efter 4 veckor bör alternativa behandlingar övervägas. Tala med läkare.

Sluta använda [fantasinamn] om du får genombrottsblödning eller stänklödning. Det är vanligtvis ingenting att oroa sig över, men du bör kontakta läkare.

Om du har använt för stor mängd av [fantasinamn]

Om du någon gång har använt för mycket av [fantasinamn] kan biverkningar såsom illamående förekomma. Tala med läkare eller apotekspersonal.

Om du har glömt att ta [fantasinamn]

Ta inte dubbel dos av [fantasinamn] för att kompensera för en glömd enstaka dos, utan fortsätt som vanligt med behandlingen.

Om du slutar använda [fantasinamn]

Din läkare kommer att förklara effekterna av avbruten behandling och tala om när den ska avbrytas. Han eller hon kommer även att diskutera andra möjliga behandlingar med dig.

4. Eventuella biverkningar

[Lägg till texten nedan i avsnittet och ta bort eventuell tidigare text i avsnittet.]

Liksom alla läkemedel kan [fantasinamn] orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Följande kategorier används för att uttrycka biverkningarnas frekvens:

Mycket vanliga:	hos fler än 1 av 10 behandlade patienter
Vanliga:	hos 1 till 10 av 100 behandlade patienter
Mindre vanliga:	hos 1 till 10 av 1 000 behandlade patienter
Sällsynta:	hos 1 till 10 av 10 000 behandlade patienter
Mycket sällsynta:	hos färre än 1 av 10 000 behandlade patienter
Okänt:	frekvens kan inte beräknas från tillgängliga data

Mindre vanliga: övergående, lindrig lokal irritation (t.ex. klåda eller sveda) och lätt flytning kan förekomma.

Mycket sällsynta: allergiska reaktioner.

Följande biverkningar kan förekomma med oral (genom munnen) och/eller transdermal (genom huden) östrogenbehandling:

- Sjukdom i gallblåsan
- Olika hudsjukdomar:
 - o missfärgning av huden, särskilt i ansiktet eller på halsen i form av ”graviditetsfläckar” (kloasma)
 - o smärtande rödfärgade små hudknölar (erythema nodosum)
 - o hudutslag med målformade rodnader eller sår (erythema multiforme)

Vanliga

Depression, håravfall, ledsmärta, benkramper, onormal blödning från livmodern, smärta i bröstet, ömhet i bröstet, förstörade bröst, utsöndring från bröstet, ökad eller minskad vikt, ökade blodfetter (triglycerider)

Mindre vanliga

Inflammation i slidan, inklusive infektion i könsorganen orsakad av en svamp, förändrad könsdrift, humörsvängningar, yrsel, huvudvärk, migrän, ångest, överkänslighet mot kontaktlinser, blodproppar i en ven (trombos), illamående, uppsvälldhet, buksmärta, stark hårighet, klåda, hudutslag, ödem.

Följande oönskade händelser har också förknippats med oral och/eller transdermal östrogenbehandling:

- bröstcancer
- endometriehyperplasi och tumör
- äggstockscancer
- blodproppar i venerna i benen eller lungorna (venös tromboembolism)
- hjärtsjukdom
- stroke (slaganfall)
- trolig minnesförlust om hormonsubstitutionsterapi inleds efter 65 års ålder

Mer information om dessa biverkningar finns i avsnitt 2

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

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

Om några biverkningar förvärras eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

Del B. – 0,005 procent w / w östradiol / 0,4 procent w / w prednisolon-innehållande läkemedel

[Ändra den befintliga produktinformationen (genom att lägga till, byta ut eller ta bort text beroende på vad som är lämpligt), så att de överenskomna formuleringarna nedan används.]

I. Produktresumé

Avsnitt 4.1 – Terapeutiska indikationer

[Den tidigare texten i indikationen tas bort och ersätts av texten nedan.]

För inledande kortvarig utvärtes behandling av akuta, lindriga, inflammerade, svidande och kliande hudsjukdomar i området för de kvinnliga yttre könsorganen för vilka svagt verkande kortikosteroider och östradiol är indicerade, hos postmenopausala patienter.

Avsnitt 4.2 Dosering och administreringssätt

[Lägg till texten nedan genom att ersätta motsvarande tidigare text i relevanta stycken.]

[Fantasinamn] (cirka 1 cm kräm) läggs på tunt med fingrarna en gång om dagen på angripna hudområden i området för de kvinnliga yttre könsorganen och gnids sedan försiktigt in.

Maximal dosering är en gång om dagen.

[Fantasinamn] ska inte appliceras intravaginalt eller på andra delar i området för de inre könsorganen.

I de flesta fall används [fantasinamn] i 2-3 veckor. Applicering under längre tid än 4 veckor rekommenderas inte på grund av potentiell systemisk exponering för östradiol under behandlingen. Genom att kortikosteroiden prednisolon ingår i [fantasinamn] skulle hudatrofi kunna uppstå vid långvarig användning, vilket ytterligare ökar den systemiska exponeringen för östradiol.

[Ta bort texten nedan från avsnittet.]

Läkaren kommer att besluta om behandlingens längd och huruvida ytterligare behandling behövs med en kortikosteroidfri, högdos-östradiolkräm eller en kräm utan aktiva substanser.

[Lägg till texten nedan i avsnittet.]

[Fantasinamn] ska inte användas till barn eller ungdomar.

Avsnitt 4.3 Kontraindikationer

[Lägg till följande text i sin helhet i det här avsnittet.]

[Fantasinamn] ska inte användas i följande fall:

- Känd överkänslighet mot östradiol, prednisolon, cetyl-stearylalkohol eller mot något hjälpämne i [fantasinamn].
- Kända eller misstänkta, benigna eller maligna, östrogenberoende tumörer (t.ex. uterusleiomyom, endometriecancer).
- Tidigare maligna östrogenberoende tumörer.
- Ospecificerad genital blödning.
- Obehandlad endometriehyperplasi.
- Hudsjukdomar i området för de yttre könsorganen orsakade av bakterie-, svamp- eller virusinfektioner.

Avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet

[Lägg till texten nedan i det här avsnittet. Relevanta delar av den tidigare texten måste ändras därefter.]

Behandling med [fantasinamn] ska bara ske under klinisk övervakning. Om oväntad genital blödning uppstår ska behandlingen avbrytas och orsaken undersökas, till exempel genom vaginal ultraljudsundersökning och endometriebiopsi för att utesluta endometriehyperplasi eller malignitet.

Stimulering med enbart östrogen kan leda till premalign transformation i residuala foci av endometrios. Därför bör försiktighet iakttas när detta läkemedel ges till kvinnor som har genomgått hysterektomi till följd av endometrios, särskilt om det är känt att de har residual endometrios.

[Ta bort texten nedan från avsnittet.]

[Fantasinamn] får bara användas med stor försiktighet, efter en grundlig klinisk utvärdering av riskerna och nyttan, i följande fall:

- Tidigare maligna östrogenberoende tumörer.
- Tumörer i livmodern (leiomyom, uterint myom).

Långvarig användning av [fantasinamn] över större områden får bara ske med stor försiktighet, efter en grundlig klinisk utvärdering av riskerna och nyttan, i fall av

- endometrios.

[Lägg till texten nedan i avsnittet. Relevanta delar av övrig tidigare text i avsnittet måste ändras därefter.]

[Fantasinamn] ska inte användas omedelbart före samlag eller som ett glidmedel.

[Ta bort texten nedan från avsnittet.]

Under långvarig användning krävs vaksamhet avseende möjliga systemiska effekter. Som försiktighetsåtgärd ska inte [fantasinamn] ges till barn eller ungdomar.

Avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

[Lägg till texten nedan i avsnittet.]

Inga data finns tillgängliga.

[Ta bort texten nedan från avsnittet.]

Okänt.

Avsnitt 4.8 Biverkningar

[Lägg till texten nedan i avsnittet. Relevanta delar av den tidigare texten i avsnittet måste ändras därefter.]

Vaksamhet krävs avseende möjliga systemiska biverkningar och hudatrofi. I synnerhet långvarig behandling (>4 veckor) rekommenderas därför inte.

Organsystem (MedDRA)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället	Övergående, lindrig hudirritation (t.ex. sveda, erytem)	Överkänslig hudreaktion (allergiskt kontakteksem)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Stänkeblödning	

[...]

[Lägg till texten nedan i avsnittet.]

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

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

Avsnitt 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

[...]

Östradiol

[Lägg till texten nedan i avsnittet. Relevanta delar av den tidigare texten i avsnittet måste ändras därefter.]

Som aktiv substans innehåller [fantasinamn] 17 β -östradiol (0,005 procent). Östradiol är det mest potenta naturliga östrogenet med intracellulär verkan.

[Ta bort texten nedan från avsnittet.]

Förutom de typiska hormonella effekterna under den reproduktiva tiden utövar östradiol i högre koncentrationer även karakteristiska effekter på huden. Vid omkring $\geq 0,01$ procent utvärtes eller systemiskt tillsatt östradiol vidgas kapillärkärlen och främjas allmän genomblödning. Östrogen stimulerar epitelcellsproliferationen i genitalområdet och urinvägarna, samt ökar kollagensyntesen i huden.

Liksom andra steroidhormoner verkar östradiol direkt på den genetiska informationen (DNA) via specifika receptorer efter systemisk administrering. Östradiol påverkar därmed transkriptionen (RNA-syntesen) och stimulerar därför syntesen av specifika proteiner. Dessutom har östradiol även snabba icke-genomeffekter (signaltransduktion).

[...]

Prednisolon

[Lägg till texten nedan i avsnittet. Relevanta delar av den tidigare texten i avsnittet måste ändras därefter.]

Enligt det aktuella standardklassificeringssystemet för utvärtes kortikosteroider, dvs. svagt (I), måttligt potent (II), potent (III) och mycket potent (IV), tillhör prednisolon – nära relaterat till naturligt hydrokortison (= kortisol) – den första gruppen. Därmed är prednisolon särskilt lämpligt för behandling av inflammatoriska dermatoser i problemområden, då det har svaga antiinflammatoriska, antiallergiska och klådstillande egenskaper.

Avsnitt 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Östradiol

[Lägg till texten nedan i avsnittet. Relevanta delar av den tidigare texten i avsnittet måste ändras därefter.]

Inga studier har utförts avseende den dermala absorptionen av östradiol inom området för de kvinnliga yttre könsorganen från [fantasinamn].

[...]

II. Bipacksedel

[Ändra den befintliga produktinformationen (genom att lägga till, byta ut eller ta bort text beroende på vad som är lämpligt), så att de överenskomna formuleringarna nedan används.]

1. VAD [FANTASINAMN] ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

[Fantasinamn] är ett läkemedel som innehåller östradiol och prednisolon.

Terapeutiska indikationer (användningsområden):

[Texten i indikationen tas bort och ersätts av texten nedan.]

För inledande kortvarig utvärtes behandling av akuta, lindriga, inflammerade, svidande och kliande hudsjukdomar i området för de kvinnliga yttre könsorganen för vilka svagt verkande kortikosteroider och östradiol är avsedda, för kvinnor efter klimakteriet.

[Ta bort texten nedan.]

Kräm [fantasinamn] ges till kvinnor för behandling av atrofiska vulvastörningar som är en följd av östrogenbrist samt för lichen sclerosus (tecken på långvarig hudklåda) på de yttre könsorganen.

2. INNAN DU ANVÄNDER [FANTASINAMN]

Använd inte [fantasinamn]

[Lägg till texten nedan i avsnittet. Ingen mer text utöver denna ska förekomma i avsnittet.]

- om det är känt att du är allergisk (överkänslig) mot östradiol, prednisolon, cetylstearylalkohol eller mot något annat innehållsämne i [fantasinamn],
- om du har en benign (godartad) eller malign (elakartad) tumör som är känslig för östrogen, såsom fibroider (godartad tillväxt) inuti din livmoder eller cancer i livmoderslemhinnan, eller misstänks ha en sådan,
- om du någonsin har utvecklat maligna tumörer som är känsliga för östrogen,
- om du har några oförklarliga vaginala blödningar,
- om du har en obehandlad endometriehyperplasi (dvs. ökad förtjockning av livmoderslemhinnan),
- om du har hudsjukdomar i området för de yttre könsorganen orsakade av bakterie-, svamp- eller virusinfektioner.

Var särskilt försiktig med [fantasinamn]

[Lägg till texten nedan i avsnittet. Relevanta delar av den tidigare texten i avsnittet måste ändras därefter.]

- Du ska endast använda [fantasinamn] under medicinsk övervakning. I synnerhet om du upplever oväntad genital blödning måste du avbryta behandlingen med [fantasinamn] och kontakta läkare.
- Om du lider eller har lidit av endometrios och har genomgått hysterektomi (borttagning av livmodern).
- När [fantasinamn] används samtidigt med latexprodukter (t.ex. kondomer, pessarer). Detta läkemedel innehåller inaktiva innehållsämnen (särskilt stearater) som kan minska funktionen hos dessa produkter och göra dem mindre tillförlitliga.
- Du ska inte använda [fantasinamn] omedelbart före samlag eller som ett glidmedel.

[Ta bort texten nedan.]

Vid långvarig användning ska du vara uppmärksam på möjliga systemiska effekter (som påverkar hela kroppen).

Som försiktighetsåtgärd ska inte [fantasinamn] ges till barn eller ungdomar.

[...]

3. HUR DU ANVÄNDER [FANTASINAMN]

[...]

[Lägg till texten nedan i avsnittet. Relevanta delar av den tidigare texten i avsnittet måste ändras därefter.]

[Fantasinamn] läggs på tunt (cirka 1 cm krämsträng) med fingrarna på angripna hudområden i området för de kvinnliga yttre könsorganen en gång om dagen och gnids sedan försiktigt in. [Fantasinamn] ska inte appliceras inuti vaginan eller på andra delar i området för de inre könsorganen.

Maximal dos är en gång om dagen.

I de flesta fall används [fantasinamn] i 2-3 veckor. Användning under längre tid än 4 veckor rekommenderas inte.

[Ta bort texten nedan.]

Din läkare kommer att besluta hur länge du bör använda krämen och huruvida ytterligare behandling behövs med en kortikosteroidfri men högdos-östradiolkräm, eller en kräm utan några aktiva substanser.

[Lägg till texten nedan.]

[Fantasinamn] ska inte användas till barn eller ungdomar.

[...]

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

[...]

[Ta bort texten nedan.]

Vid långvarig användning (efter 4 veckor) ska du vara uppmärksam på möjliga systemiska effekter (t.ex. bröstsmärta) och hudatrofi.

[...]

[Lägg till texten nedan.]

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

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