

## **Allegato III**

### **Modifiche alle sezioni rilevanti delle informazioni sul prodotto**

*Nota:*

le presenti modifiche alle sezioni pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo sono l'esito della procedura di deferimento.

Le informazioni sul prodotto possono essere successivamente aggiornate dalle autorità competenti degli Stati membri, d'intesa con lo Stato membro di riferimento, a seconda dei casi, conformemente alle procedure di cui al titolo III, capo 4, della direttiva 2001/83/CE.

## A. Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- **Paragrafo 1 Denominazione del medicinale**

*[In questo paragrafo il dosaggio deve essere espresso in microgrammi/g]*

{Nome (di fantasia) dosaggio (in microgrammi/g)<sup>1</sup> forma farmaceutica}

[...]

- **Paragrafo 4.1 Indicazioni terapeutiche**

*[Il testo di questo paragrafo deve essere interamente eliminato e deve essere aggiunto quanto segue]*

Trattamento sintomatico dell'atrofia vaginale dovuta a carenza di estrogeni in donne in post-menopausa.

L'esperienza nel trattamento di donne con età superiore ai 65 anni è limitata.

- **Paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione**

*[Il testo seguente deve essere inserito in sostituzione del testo esistente di questo paragrafo]*

Per l'inizio e la prosecuzione del trattamento dei sintomi postmenopausali, è opportuno utilizzare la dose minima efficace per la durata più breve (vedere anche paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione:

crema per uso vaginale

[nome di fantasia] deve essere utilizzato con un applicatore.

L'applicatore deve essere pulito con acqua calda ogni volta dopo l'uso.

È possibile iniziare il trattamento in qualsiasi giorno.

[nome di fantasia] non deve essere utilizzato subito prima di un rapporto sessuale o come lubrificante, al fine di evitare possibili effetti indesiderati nel partner.

L'uso di [nome di fantasia] insieme ai prodotti in lattice (ad esempio preservativi, diaframmi) può ridurre la funzionalità di tali prodotti rendendoli pertanto meno affidabili in quanto [nome di fantasia] contiene eccipienti (altri componenti, in particolare stearati).

**Dose iniziale:** inserire una dose pari a un applicatore riempito (= 2 g di crema) prima di coricarsi. La crema deve essere applicata a giorni alterni, ossia a intervalli di 48 ore, per una settimana.

**Dose di mantenimento fino a 2-4 settimane:** inserire una dose pari a un applicatore riempito (= 2 g di crema) due volte a settimana prima di coricarsi.

[nome di fantasia] deve essere utilizzato per un solo trattamento fino a 4 settimane.

Non è nota la sicurezza sull'endometrio di un trattamento prolungato e di cicli di trattamento ripetuti. Dato il manifestarsi di esposizione sistemica durante il trattamento con [nome di fantasia], non è raccomandato un trattamento prolungato oltre le 4 settimane. Non è necessaria l'aggiunta di un

---

<sup>1</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/compilation-quality-review-documents-decisions-stylistic-matters-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/compilation-quality-review-documents-decisions-stylistic-matters-product-information_en.pdf)

ormone progestinico quando si usa [nome di fantasia] per un periodo pari o inferiore a 4 settimane. Se i sintomi persistono oltre le 4 settimane, occorre prendere in considerazione terapie alternative.

Qualora dovesse verificarsi un sanguinamento inatteso, è necessario sospendere il trattamento con [nome di fantasia] fino a quando non ne sarà stata chiarita la causa (vedere paragrafo 4.4 sulla sicurezza sull'endometrio).

Se si dimentica una dose, essa dev'essere applicata non appena la paziente se ne ricorda. Evitare di applicare una dose doppia.

L'esperienza nel trattamento di donne con età superiore ai 65 anni è limitata.

### **Popolazione pediatrica**

[nome di fantasia] non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti.

#### **• Paragrafo 4.3 Controindicazioni**

*[Il testo seguente deve essere inserito in sostituzione del testo esistente di questo paragrafo]*

[nome di fantasia] non deve essere usato nei seguenti casi:

- cancro della mammella accertato, pregresso o sospetto
- tumori maligni estrogeno-dipendenti (ad esempio cancro endometriale) accertati o sospetti
- sanguinamento genitale non diagnosticato
- iperplasia dell'endometrio non trattata
- tromboembolia venosa (trombosi venosa profonda, embolia polmonare) pregressa o in corso
- disturbi trombofilici accertati (ad esempio carenza di proteina C, proteina S o antitrombina, vedere paragrafo 4.4)
- malattia tromboembolica arteriosa attiva o recente (ad esempio angina, infarto miocardico)
- malattia epatica acuta o storia clinica di malattia epatica se le prove di funzionalità epatica non sono ritornate normali
- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- porfiria.

#### **• Paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

*[Il testo seguente deve essere inserito in sostituzione del testo esistente di questo paragrafo]*

Per il trattamento dei sintomi postmenopausali, la terapia ormonale sostitutiva (TOS) deve essere iniziata solo per i sintomi che influiscono negativamente sulla qualità della vita. In tutti i casi, è opportuno effettuare un'attenta valutazione dei rischi e dei benefici almeno una volta all'anno e la TOS deve essere proseguita solo fintanto che il beneficio supera il rischio.

[Nome di fantasia] non deve essere usato in pazienti trattati con TOS sistemica.

Durante il trattamento con [nome di fantasia], si è osservato un aumento dei livelli di estradiolo plasmatico superiore all'intervallo fisiologico nelle donne in post-menopausa.

Pertanto, per motivi di sicurezza, la durata massima del trattamento è limitata a 4 settimane. È necessario monitorare i possibili effetti sistemici.

#### Controllo medico/follow-up

Prima di iniziare o reintrodurre una terapia ormonale, si deve valutare la storia clinica personale e familiare completa da cui partire per l'esame fisico (compreso quello pelvico e della mammella), tenendo anche conto delle controindicazioni e delle avvertenze per l'uso. Durante il trattamento si raccomandano controlli periodici, di frequenza e natura adeguate a ciascuna paziente. Le donne devono essere informate in merito a quali alterazioni della mammella segnalare al medico o all'infermiere. Gli esami diagnostici, comprendenti appropriati strumenti di diagnostica per immagine, come la mammografia, devono essere eseguiti in conformità alle prassi di screening attualmente accettate, modificate secondo le esigenze cliniche individuali.

#### Condizioni che richiedono supervisione

Se una qualsiasi delle seguenti condizioni è presente, si è verificata in precedenza e/o si è aggravata durante la gravidanza o un precedente trattamento ormonale, la paziente deve essere tenuta sotto attenta osservazione. Va considerato che tali condizioni possono ripresentarsi o aggravarsi durante un trattamento a base di estrogeno, in particolare:

- leiomioma (fibromi uterini) o endometriosi
- fattori di rischio per disturbi tromboembolici (vedere di seguito)
- fattori di rischio per tumori estrogeno-dipendenti, ad esempio ereditarietà di 1° grado per cancro della mammella
- ipertensione
- patologie epatiche (ad esempio adenoma del fegato)
- diabete mellito con o senza coinvolgimento vascolare
- colelitiasi
- emicrania o cefalea (severa)
- lupus eritematoso sistemico
- storia clinica di iperplasia dell'endometrio (vedere di seguito)
- epilessia
- asma
- otosclerosi

#### Motivi per un'immediata sospensione della terapia

La terapia deve essere sospesa nel caso in cui si rilevi una controindicazione e nelle situazioni seguenti:

- itterizia o deterioramento della funzionalità epatica
- aumento significativo della pressione arteriosa
- nuova insorgenza di cefalea emicranica
- gravidanza

### Iperplasia e carcinoma dell'endometrio

Nelle donne con utero intatto, il rischio di iperplasia e carcinoma dell'endometrio aumenta quando gli estrogeni vengono somministrati in monoterapia per periodi prolungati. L'aumento del rischio di cancro endometriale segnalato tra le donne che seguono una terapia a base di soli estrogeni sistemici varia da 2 a 12 volte rispetto a coloro che non la seguono, a seconda sia della durata del condizionamento sia della dose di estrogeno. Dopo l'interruzione del trattamento, il rischio rimane elevato per almeno 10 anni.

Le stime del rischio sono state ricavate dall'esposizione sistemica (TOS). Negli studi clinici non è stata studiata la sicurezza sull'endometrio di [nome di fantasia] durante una terapia prolungata e cicli di trattamento ripetuti, la quale, pertanto, non è nota. Dato il manifestarsi di esposizione sistemica durante il trattamento con [nome di fantasia], non è raccomandata una terapia unica prolungata oltre la durata massima di 4 settimane (vedere paragrafo 4.2).

Se in qualsiasi momento della terapia compaiono sanguinamento o perdite, o se questi episodi continuano dopo la terapia, deve esserne ricercata la causa, anche procedendo a una biopsia dell'endometrio al fine di escludere un tumore dell'endometrio.

La paziente deve essere avvisata di contattare il medico nel caso in cui si verifichino sanguinamento o perdite durante il trattamento con [nome di fantasia].

La stimolazione con estrogeno non contrastato può provocare una trasformazione premaligna o maligna nei foci residui di endometriosi. Si consiglia pertanto cautela nell'utilizzo di questo medicinale in donne sottoposte a isterectomia a causa di endometriosi, soprattutto se è accertata la presenza di endometriosi residua.

### Cancro della mammella

I dati in generale suggeriscono un aumento del rischio di cancro della mammella in donne che seguono una TOS combinata di estro-progestinici ed eventualmente anche a base di solo estrogeno, dipendente dalla durata di assunzione della TOS.

Lo studio *Women's Health Initiative* (WHI) non ha evidenziato un aumento del rischio di cancro della mammella in donne sottoposte a isterectomia e che utilizzano una TOS a base di solo estrogeno. Gli studi osservazionali hanno riferito per lo più un lieve aumento del rischio di diagnosi di cancro della mammella, sostanzialmente inferiore a quello rilevato nelle utilizzatrici di estro-progestinici combinati.

Il rischio aggiuntivo si manifesta entro alcuni anni dall'utilizzo, ma ritorna al basale dopo alcuni anni (al massimo cinque) dall'interruzione del trattamento.

La TOS, in particolare il trattamento combinato con estro-progestinici, aumenta la densità delle immagini mammografiche, il che può influire negativamente sull'individuazione radiologica del cancro della mammella.

### Cancro dell'ovaio

Il cancro dell'ovaio è molto più raro del cancro della mammella.

Le evidenze epidemiologiche derivanti da una vasta metanalisi indicano un leggero aumento del rischio in donne che seguono una TOS a base di solo estrogeno o di estro-progestinici combinati, che si manifesta entro 5 anni dall'utilizzo e si riduce col tempo dopo l'interruzione.

Alcuni altri studi, incluso lo studio WHI, suggeriscono che l'uso della TOS combinata possa essere associato a un rischio simile o leggermente inferiore (vedere paragrafo 4.8).

### Tromboembolia venosa

La TOS è associata a un rischio da 1,3 a 3 volte maggiore di sviluppare tromboembolia venosa, come trombosi venosa profonda o embolia polmonare. L'occorrenza di tale evento è più probabile nel primo anno di TOS che successivamente.

Le pazienti con stati trombofilici accertati sono esposti a un rischio maggiore di tromboembolia venosa e la TOS può aumentare tale rischio. La TOS è pertanto controindicata in tali pazienti (vedere paragrafo 4.3).

I fattori di rischio generalmente riconosciuti per la tromboembolia venosa comprendono uso di estrogeni, età avanzata, intervento chirurgico importante, immobilità prolungata, obesità (indice di massa corporea > 30 kg/m<sup>2</sup>), gravidanza/periodo post-parto, lupus eritematoso sistemico e cancro. Non vi è parere unanime sul possibile ruolo delle vene varicose nella tromboembolia venosa.

Come per tutti i pazienti in fase postoperatoria, devono essere prese in considerazione misure profilattiche al fine di prevenire una tromboembolia venosa dopo l'intervento. Se a seguito di chirurgia elettiva è prevista un'immobilizzazione prolungata, si raccomanda di interrompere il trattamento con [nome di fantasia]. Nelle donne con nessuna storia clinica personale di tromboembolia venosa, ma con un parente di primo grado con storia clinica di trombosi in giovane età, può essere proposto uno screening dopo un attento consulto in merito ai relativi limiti (solo una percentuale di difetti trombofilici viene accertata tramite screening).

La TOS è controindicata se viene accertato un difetto trombofilico associato a trombosi nei familiari o se il difetto è "severo" (ad esempio carenza di antitrombina, proteina S o proteina C o una combinazione di difetti).

Le donne già in trattamento cronico con anticoagulanti richiedono un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio dell'uso della TOS.

Se si manifesta tromboembolia venosa dopo l'inizio della terapia, il farmaco deve essere sospeso. Occorre indicare alle pazienti di contattare immediatamente il medico se avvertono un potenziale sintomo tromboembolico (ad esempio tumefazione dolorosa a una gamba, dolore improvviso al torace, dispnea).

### Malattia coronarica (CAD)

Le sperimentazioni controllate randomizzate non hanno evidenziato alcuna protezione da infarto miocardico in donne con o senza malattia coronarica in atto, trattate con una TOS a base di estrogeni-progestinici combinati o di solo estrogeno.

I dati controllati randomizzati non hanno rilevato un aumento del rischio di malattia coronarica in donne sottoposte a isterectomia che seguono una terapia a base di solo estrogeno.

### Ictus ischemico

La terapia combinata a base di estrogeni-progestinici e la terapia a base di solo estrogeno sono associate a un aumento fino a 1,5 volte del rischio di ictus ischemico. Il rischio relativo non varia con l'età o con il tempo intercorso dalla menopausa. Tuttavia, poiché il rischio al basale di ictus dipende in larga misura dall'età, il rischio complessivo di ictus in donne che seguono una TOS aumenta con l'età.

### Altre condizioni

Gli estrogeni possono causare ritenzione di liquidi, per cui le pazienti con disfunzione cardiaca o renale devono essere tenute sotto attenta osservazione.

Le donne con ipertrigliceridemia preesistente devono essere seguite attentamente durante la terapia sostitutiva a base di estrogeno o la terapia ormonale sostitutiva, in quanto con la terapia a base di estrogeno e in presenza di questa condizione, sono stati segnalati rari casi di forti aumenti dei trigliceridi plasmatici, con conseguente pancreatite.

Gli estrogeni aumentano i livelli di globulina legante gli ormoni tiroidei (TBG), provocando un aumento dei livelli totali di ormone tiroideo in circolazione (misurato mediante il test dello iodio legato alle proteine), dei livelli di T4 (mediante colonna o radioimmunologia) o dei livelli di T3 (mediante radioimmunologia). La captazione di T3 su resina è ridotta, il che rispecchia l'innalzamento della TBG. Le concentrazioni di T4 e T3 libere sono invariate. Possono risultare aumentati i valori sierici di altre proteine di legame, come globulina legante i corticosteroidi (CBG) e la globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG), che determinano un aumento rispettivamente dei livelli circolanti di corticosteroidi e steroidi sessuali. Le concentrazioni degli ormoni liberi o biologicamente attivi sono invariate. È possibile l'aumento di altre proteine plasmatiche (substrato angiotensinogeno/renina, alfa-1 antitripsina, ceruloplasmina).

La TOS non migliora la funzione cognitiva. Dallo studio WHI sono emerse evidenze che dimostrano un aumento del rischio di probabile demenza nelle donne che iniziano la TOS continua combinata o a base di solo estrogeno dopo i 65 anni di età.

### **Eventi avversi locali**

L'applicatore intravaginale può causare traumi locali minori, soprattutto in donne con grave atrofia vaginale.

Eccipienti alcool benzilico e alcool cetilstearylco

*[Soltanto per i prodotti a marchio Montavit, utilizzare la frase seguente invece della frase sopra riportata]*

Eccipienti alcool benzilico, alcool cetilstearylco e glicole propilenico

Questo medicinale contiene [quantità in mg] di alcool benzilico per dose di applicazione. L'alcool benzilico può causare lieve irritazione locale.

Questo medicinale contiene alcool cetilstearylco che può causare irritazione cutanea locale (ad esempio dermatite da contatto).

*[Per i prodotti a marchio Montavit si deve inoltre specificare qui]*

Questo medicinale contiene [quantità in mg] di glicole propilenico per dose di applicazione.

### **• Paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

*[Il testo seguente deve essere inserito in sostituzione del testo esistente di questo paragrafo]*

Non sono stati effettuati studi d'interazione di [nome di fantasia] con altri medicinali.

Tuttavia, il metabolismo degli estrogeni può essere aumentato dall'uso concomitante di sostanze note per indurre gli enzimi che metabolizzano i medicinali, nello specifico enzimi del citocromo P450, come gli anticonvulsivanti (ad esempio fenobarbitale, fenitoina, carbamazepina) e gli antifettivi (ad esempio rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).

Al contrario, ritonavir e nelfinavir, sebbene noti come forti inibitori, esibiscono azione inducente se usati in concomitanza con ormoni steroidei. I preparati vegetali contenenti erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) possono indurre il metabolismo degli estrogeni.

Dal punto di vista clinico, un aumento del metabolismo degli estrogeni può portare a una riduzione dell'effetto e ad alterazioni del profilo di sanguinamento uterino.

Nella somministrazione vaginale, l'effetto di primo-passaggio nel fegato viene evitato e, quindi, gli estrogeni applicati per via vaginale potrebbero risultare meno influenzati dagli induttori enzimatici rispetto agli ormoni orali.

- **Paragrafo 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

*[Il testo seguente deve essere inserito in questo paragrafo e il testo esistente deve essere cancellato]*

#### **Gravidanza**

[nome di fantasia] non è indicato durante la gravidanza. Se si verifica una gravidanza durante il trattamento con [nome di fantasia], il trattamento deve essere sospeso immediatamente. I risultati della maggior parte degli studi epidemiologici condotti finora, relativamente all'esposizione fetale involontaria agli estrogeni, non indicano un effetto teratogeno o fetotossico.

#### **Allattamento**

[nome di fantasia] non deve essere usato durante l'allattamento.

- **Paragrafo 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

*[Il testo seguente deve essere inserito in questo paragrafo e il testo esistente deve essere cancellato]*

È improbabile che [nome di fantasia] abbia effetto sullo stato di allerta o sul coordinamento.

- **Paragrafo 4.8 Effetti indesiderati**

*[Il testo seguente deve essere inserito in questo paragrafo e il testo esistente deve essere cancellato]*

#### **Esperienza post-immissione in commercio**

Sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati in relazione a [nome di fantasia]:

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)	Non comune ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )	Molto raro ( $< 1/10\ 000$ )
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Irritazione locale lieve e transitoria (ad esempio prurito, bruciore) Lieve perdita	Reazione cutanea da ipersensibilità (eczema allergico da contatto)

Le seguenti reazioni avverse sono state associate alla terapia a base di estrogeno per via orale e/o transdermica (effetti di classe):

Classificazione per sistemi e organi	Comune $\geq 1/100$ , $< 1/10$ ( $\geq 1\%$ , $< 10\%$ )	Non comune $> 1/1\ 000$ , $< 1/100$ ( $> 0,1\%$ , $< 1\%$ )
Infezioni ed infestazioni		Vaginite, inclusa candidosi vaginale
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità
Disturbi psichiatrici	Depressione	Alterazioni della libido, disturbi dell'umore
Patologie del sistema nervoso		Capogiro, cefalea, emicrania, ansia
Patologie dell'occhio		Intolleranza alle lenti a contatto
Patologie vascolari		Trombosi venosa, embolia polmonare
Patologie gastrointestinali		Nausea, stomaco gonfio, dolore addominale
Patologie epatobiliari		Malattia della colecisti
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia	Cloasma/melasma, irsutismo, prurito, eruzione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa	Artralgie, crampi alla gamba	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Sanguinamento uterino anomalo (sanguinamento da sospensione/perdite), dolore mammario, dolorabilità mammaria, aumento di volume mammario, secrezione mammaria, leucorrea	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Edema
Esami diagnostici	Variazioni di peso (aumento o diminuzione), aumento dei trigliceridi	

## Altri rischi

Altre reazioni avverse sono state segnalate in associazione al trattamento a base di estro-progestinici:

- patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: eritema multiforme, eritema nodoso, porpora vascolare
- probabile demenza al di sopra dei 65 anni di età (vedere paragrafo 4.4)
- malattia della colecisti.

## Rischio di cancro della mammella

- In donne che seguono una terapia combinata a base di estro-progestinici per oltre 5 anni è stato segnalato un rischio di diagnosi di cancro della mammella fino a 2 volte maggiore.
- Qualsiasi aumento del rischio in donne sottoposte a terapia a base di solo estrogeno è sostanzialmente inferiore a quello osservato in donne che utilizzano combinazioni di estro-progestinici.
- Il livello di rischio dipende dalla durata d'uso (vedere paragrafo 4.4).
- I risultati della più ampia sperimentazione randomizzata controllata con placebo (studio WHI) e del più ampio studio epidemiologico (MWS) sono presentati di seguito.

## **Studio MWS (Million Women Study): rischio aggiuntivo stimato di cancro della mammella dopo 5 anni di utilizzo**

<b>Fascia di età (anni)</b>	<b>Casi aggiuntivi ogni 1 000 utilizzatrici di TOS in un periodo di 5 anni*</b>	<b>Rapporto di rischio<sup>#</sup></b>	<b>Casi aggiuntivi ogni 1 000 utilizzatrici di TOS in 5 anni (IC al 95 %)</b>
<b>TOS a base di solo estrogeno</b>			
50 – 65	9 – 12	1,2	1 – 2 (0 – 3)
<b>Estro-progestinici combinati</b>			
50 – 65	9 – 12	1,7	6 (5 – 7)
* Tratto dai tassi di incidenza al basale nei paesi sviluppati. # Rapporto di rischio complessivo. Il rapporto di rischio non è costante, ma aumenta con la durata d'uso Nota: poiché l'incidenza attesa del cancro della mammella è diversa nei vari paesi dell'UE, anche il numero di casi supplementari di tale tipo di cancro varierà proporzionalmente.			

## **Studi WHI statunitensi: rischio aggiuntivo di cancro della mammella dopo 5 anni di utilizzo**

<b>Fascia di età (anni)</b>	<b>Incidenza ogni 1 000 donne nel braccio placebo in un periodo di 5 anni</b>	<b>Rapporto di rischio e IC al 95 %</b>	<b>Casi aggiuntivi ogni 1 000 utilizzatrici di TOS in 5 anni (IC al 95 %)</b>
<b>Solo estrogeno coniugato equino</b>			
50 – 79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6 – 0)*
<b>Estrogeno equino coniugato + medrossiprogesterone acetato<sup>#</sup></b>			
50 – 79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0 – 9)
* Studio WHI in donne senza utero, che non ha dimostrato un aumento del rischio di cancro della mammella. # Quando l'analisi è stata ristretta alle donne che non avevano usato la TOS prima dello studio, non è emerso alcun aumento del rischio durante i primi 5 anni di trattamento: dopo 5 anni il rischio era più elevato rispetto alle donne che non seguivano la TOS.			

## Iperplasia e carcinoma dell'endometrio

### Donne in post-menopausa con utero

Il rischio di cancro endometriale è di circa 5 su 1 000 per le donne con utero non sottoposte a TOS. A seconda della durata dell'uso di solo estrogeno e della dose di estrogeno, l'aumento del rischio di cancro endometriale negli studi epidemiologici variava da 5 a 55 casi aggiuntivi diagnosticati ogni 1 000 donne di età compresa tra i 50 e i 65 anni.

### Cancro dell'ovaio

L'uso di TOS a base di solo estrogeno o di estro-progestinici combinati è stato associato a un lieve aumento del rischio di diagnosi di cancro dell'ovaio (vedere paragrafo 4.4).

Una metanalisi tratta da 52 studi epidemiologici ha evidenziato un aumento del rischio di cancro dell'ovaio nelle donne che attualmente seguono una TOS rispetto alle donne che non hanno mai seguito questa terapia (RR 1,43; IC al 95 % 1,31-1,56). Per le donne di età compresa tra 50 e 54 anni che seguono una TOS da 5 anni si registra circa 1 caso aggiuntivo su 2 000 donne trattate. Nelle donne di età compresa tra 50 e 54 anni che non seguono una TOS, a circa 2 donne su 2 000 verrà diagnosticato un cancro dell'ovaio in un periodo di 5 anni.

### Rischio di tromboembolia venosa

La TOS è associata a un rischio relativo di sviluppare tromboembolia venosa, ossia trombosi venosa profonda o embolia polmonare, da 1,3 a 3 volte maggiore. L'occorrenza di tale evento è più probabile nel primo anno di terapia ormonale (vedere paragrafo 4.4). I risultati degli studi WHI sono presentati di seguito:

#### **Studi WHI: rischio aggiuntivo di tromboembolia venosa durante 5 anni di utilizzo**

<b>Fascia di età (anni)</b>	<b>Incidenza ogni 1 000 donne nel braccio placebo in un periodo di 5 anni</b>	<b>Rapporto di rischio e IC al 95 %</b>	<b>Casi aggiuntivi ogni 1 000 utilizzatrici</b>
<b>Solo estrogeno per via orale*</b>			
50 - 79	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3 - 10)
<b>Estro-progestinici combinati per via orale</b>			
50 - 79	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1 -13)
<i>*Studio nelle donne senza utero</i>			

### Rischio di malattia coronarica

Il rischio di malattia coronarica aumenta leggermente nelle donne di età superiore a 60 anni che utilizzano una TOS combinata a base di estro-progestinici (vedere paragrafo 4.4).

### Rischio di ictus ischemico

L'uso di una terapia a base di solo estrogeno e di una terapia combinata a base di estro-progestinici è associato ad un rischio di ictus ischemico fino a 1,5 volte maggiore. Il rischio di ictus emorragico non aumenta durante l'uso della TOS.

Il rischio relativo non dipende dall'età o dalla durata di utilizzo. Tuttavia, poiché il rischio di ictus al basale dipende in larga misura dall'età, il rischio complessivo di ictus in donne che seguono una TOS aumenta con l'età (vedere paragrafo 4.4).

## Studi WHI combinati: rischio aggiuntivo di ictus ischemico\* in un periodo di 5 anni di utilizzo

Fascia di età (anni)	Incidenza ogni 1 000 donne nel braccio placebo in un periodo di 5 anni	Rapporto di rischio e IC al 95 %	Casi aggiuntivi ogni 1 000 utilizzatrici in un periodo di 5 anni
50 – 59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1 –5)
<i>*Non è stata effettuata alcuna differenziazione tra ictus ischemico ed emorragico</i>			

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V\*.

*[\*Per la versione finale del riassunto delle caratteristiche del prodotto, fare riferimento a quanto riportato nell'annotated QRD template\*.]*

- **Paragrafo 4.9 Sovradosaggio**

*[Il testo seguente deve essere inserito in questo paragrafo. L'eventuale testo esistente deve essere cancellato.]*

In caso di somministrazione accidentale o intenzionale di grandi quantità di [nome di fantasia] possono manifestarsi effetti indesiderati, quali disturbi gastrointestinali, nausea, ecc. Il trattamento è sintomatico.

- **Paragrafo 5.1 Proprietà farmacodinamiche**

[...]

*[Il testo seguente deve essere inserito in questo paragrafo.]*

Il principio attivo, 17 $\beta$ -estradiolo sintetico, è identico dal punto di vista chimico e biologico all'estradiolo endogeno umano.

Gli estrogeni applicati per via vaginale alleviano i sintomi dell'atrofia vaginale dovuta alla carenza di estrogeno in donne in post-menopausa.

I sintomi vaginali si attenuano durante le prime 4 settimane di trattamento.

- **Paragrafo 5.2 Proprietà farmacocinetiche**

*[Il testo seguente deve essere inserito in questo paragrafo. L'eventuale testo esistente deve essere cancellato.]*

In seguito ad applicazione vaginale, l'estradiolo viene assorbito dall'epitelio vaginale ed entra nella circolazione sanguigna in concentrazioni superiori all'intervallo di post-menopausa.

Dopo la somministrazione in un'unica dose di 2 g di [nome di fantasia], equivalenti a 200 µg di E2, sono stati determinati i valori seguenti:  $AUC_{0-36} = 1285,2$  pg/ml\*h e  $C_{max} = 103,5$  pg/ml. La media geometrica dell'emivita di E2 era pari a 5,05 ore, con un'alta variabilità interindividuale.

In uno studio con dosi multiple della durata di 4 settimane, la concentrazione sierica media di estradiolo al basale e la concentrazione minima (stimata a circa 36 ore dopo l'ultima somministrazione del trattamento in studio) erano rispettivamente pari a 6,4 pg/ml e 15,1 pg/ml. In questo studio non sono stati misurati i livelli di  $C_{max}$ .

Nel fegato e nel tratto intestinale l'estradiolo è metabolizzato rapidamente in estrone e successivamente in estriolo. La conversione dell'estradiolo in estriolo è irreversibile. Oltre il 95 % dell'estriolo è escreto nell'urina, principalmente sotto forma di glucuronidi.

- **Paragrafo 5.3 Dati preclinici di sicurezza**

*[Il testo seguente deve essere inserito in questo paragrafo. L'eventuale testo esistente deve essere cancellato.]*

Il 17β-estradiolo è una sostanza ben nota. Gli studi preclinici non hanno fornito dati aggiuntivi rilevanti per la sicurezza clinica, oltre a quelli già inclusi in altri paragrafi del RCP.

## B. Etichettatura

### INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO INTERNO (PRIMARIO)

{NATURA/TIPO}

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

{Nome (di fantasia) dosaggio (in microgrammi/g) forma farmaceutica}

{Principio(i) attivo(i)}

[...]

**Testo da apporre sul confezionamento secondario**

#### 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

*[Il testo seguente deve essere inserito in questo paragrafo all'interno di un riquadro]*

Utilizzare esclusivamente per un massimo di 4 settimane

[...]

**Testo da apporre sul confezionamento interno (primario)**

#### 5. ALTRO

*[Il testo seguente deve essere inserito in questo paragrafo all'interno di un riquadro]*

Utilizzare esclusivamente per un massimo di 4 settimane

## C. Foglio illustrativo

- **Paragrafo 1: Cos'è [nome di fantasia] e a cosa serve**

*[Il testo seguente deve essere inserito in questo paragrafo]*

[nome di fantasia] appartiene a un gruppo di medicinali chiamati terapia ormonale sostitutiva (TOS) vaginale.

È usato per alleviare i sintomi della menopausa nella vagina, come secchezza o irritazione. In termini medici questa condizione è definita "atrofia vaginale". È dovuta a un calo dei livelli di estrogeno nel corpo, un fenomeno naturale dopo la menopausa.

[nome di fantasia] agisce sostituendo l'estrogeno che viene di norma prodotto nelle ovaie delle donne. Viene inserito in vagina, affinché l'ormone sia rilasciato dove è necessario, e può alleviare il fastidio vaginale.

- **Paragrafo 2: Cosa deve sapere prima di usare [nome di fantasia]**

*[Il testo attualmente esistente deve essere cancellato da questo paragrafo e sostituito dal testo sotto riportato]*

Durante il trattamento con [nome di fantasia] si verifica un aumento dei livelli di estradiolo plasmatico al di sopra dell'intervallo fisiologico delle donne in post-menopausa. Pertanto, per motivi di sicurezza, non deve usare [nome di fantasia] per più di 4 settimane.

Non usi [nome di fantasia] se utilizza altri prodotti di TOS, quali compresse, cerotti o gel a base di estrogeno per il trattamento delle vampate di calore o per la prevenzione dell'osteoporosi.

### Storia clinica e controlli regolari

L'uso della TOS comporta rischi che devono essere presi in considerazione quando si decide se iniziare o proseguire il trattamento con [nome di fantasia].

Prima di iniziare una TOS, il medico le chiederà informazioni sulla sua storia clinica personale e familiare. Il medico può decidere di eseguire un esame fisico, che potrebbe comprendere un esame delle mammelle e/o un esame interno, se necessario.

Si sottoponga a uno screening periodico della mammella, secondo le raccomandazioni del medico.

- **Non usi [nome di fantasia] se**

rientra in uno dei casi sotto elencati. Se non è sicura di uno dei punti descritti di seguito, ne parli con il medico prima di usare [nome di fantasia].

Non usi [nome di fantasia]

- se è allergica (ipersensibile) all'estradiolo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di [nome di fantasia] (elencati al paragrafo 6 Altre informazioni)
- se ha, ha avuto in passato o se si sospetta che abbia un cancro della mammella
- se ha, ha avuto in passato o se si sospetta che abbia un cancro sensibile agli estrogeni, come il cancro del rivestimento dell'utero (endometrio)
- se si verifica un sanguinamento vaginale inspiegabile

- se presenta un eccessivo ispessimento del rivestimento dell'utero (iperplasia dell'endometrio) non trattato
- se ha o ha avuto in passato un coagulo di sangue in una vena (trombosi), ad esempio nelle gambe (trombosi venosa profonda) o nei polmoni (embolia polmonare)
- se ha una disfunzione della coagulazione del sangue (come carenza di proteina C, proteina S o antitrombina)
- se ha o ha avuto di recente una malattia causata da coaguli di sangue nelle arterie, come infarto, ictus o angina
- se ha o ha avuto in passato una malattia del fegato e gli esami di funzionalità del fegato non sono tornati normali
- se ha un raro problema del sangue chiamato "porfiria", che viene trasmesso per via ereditaria.

Se una qualsiasi delle condizioni sopra citate compare per la prima volta durante l'uso di [nome di fantasia], interrompa immediatamente la terapia e consulti subito il medico.

- o **Quando prestare particolare attenzione con [nome di fantasia]**

Informi il medico prima di iniziare il trattamento, se ha o ha avuto in passato uno dei seguenti problemi, dato che possono ripresentarsi o aggravarsi durante il trattamento con <nome di fantasia>. In tal caso, dovrà recarsi più spesso dal medico per i controlli:

- fibromi all'interno dell'utero;
- crescita al di fuori dell'utero del rivestimento dell'utero (endometriosi) o storia clinica di crescita eccessiva del rivestimento dell'utero (iperplasia dell'endometrio);
- aumento del rischio di sviluppare coaguli di sangue, cfr. "Coaguli di sangue in una vena (trombosi)";
- aumento del rischio di sviluppare un cancro estrogeno-sensibile (ad esempio se la madre, una sorella o una nonna ha avuto un cancro della mammella);
- pressione arteriosa elevata (ipertensione);
- disfunzione del fegato, come tumore epatico benigno;
- diabete;
- calcoli biliari;
- emicrania o mal di testa intensi;
- malattia del sistema immunitario che colpisce diversi organi del corpo (lupus eritematoso sistemico, LES);
- epilessia;
- asma;
- malattia che colpisce il timpano e l'udito (otosclerosi);
- livello molto alto di grassi nel sangue (trigliceridi);

- ritenzione di liquidi dovuta a problemi al cuore o ai reni.
  - o **Interrompa il trattamento con [nome di fantasia] e consulti immediatamente un medico**

Se nota uno dei sintomi seguenti durante la TOS:

- una qualsiasi delle condizioni citate nel paragrafo "NON usi [nome di fantasia] se";
- ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi (ittero). Questi possono essere segni di una malattia del fegato;
- un forte aumento della pressione arteriosa (i sintomi potrebbero essere mal di testa, stanchezza, capogiro);
- mal di testa simili a emicranie che compaiono per la prima volta;
- se inizia una gravidanza;
- se nota segni di un coagulo di sangue, come:
  - gonfiore doloroso e arrossamento delle gambe;
  - dolore improvviso al torace;
  - difficoltà di respirazione.

Per maggiori informazioni, vedere il paragrafo "Coaguli di sangue in una vena (trombosi)".

### **Terapia ormonale sostitutiva e cancro**

Ispessimento eccessivo del rivestimento dell'utero (iperplasia dell'endometrio) e cancro del rivestimento dell'utero (cancro endometriale)

L'assunzione di TOS a base di solo estrogeno aumenta il rischio di manifestare un ispessimento eccessivo del rivestimento dell'utero (iperplasia dell'endometrio) e cancro del rivestimento dell'utero (cancro endometriale).

Non è necessaria l'aggiunta di un ormone progestinico quando si utilizza [nome di fantasia] per un periodo pari o inferiore a 4 settimane. Tuttavia, non è noto se l'uso di [nome di fantasia] per un periodo più lungo di quello raccomandato comporti il rischio di un eccessivo ispessimento del rivestimento dell'utero.

Qualora si manifestino sanguinamento o perdite di sangue, o qualora questi eventi continuino una volta interrotto il trattamento con [nome di fantasia], occorre fissare un appuntamento con il medico. Potrebbe essere un segno di ispessimento dell'endometrio.

### **Cancro della mammella**

Le evidenze suggeriscono che l'assunzione di TOS combinata a base di estro-progestinici ed eventualmente anche a base di solo estrogeno aumenta il rischio di cancro della mammella. Il rischio aggiuntivo dipende dalla durata di assunzione della TOS. Tale rischio aggiuntivo si manifesta entro alcuni anni ma ritorna ai livelli normali dopo alcuni anni (al massimo 5) dall'interruzione del trattamento.

Per le donne che hanno subito l'asportazione dell'utero e che utilizzano TOS a base di solo estrogeno per 5 anni, si evidenzia un aumento scarso o nullo del rischio di cancro della mammella.

### Confronto

Nelle donne di età compresa tra 50 e 79 anni che non seguono una TOS, il cancro della mammella sarà diagnostico in media a circa 9-17 donne su 1 000 in un periodo di 5 anni. Nelle donne di età compresa tra 50 e 79 anni che seguono la TOS a base di estro-progestinici per un periodo di 5 anni, vi saranno da 13 a 23 casi su 1 000 donne trattate (ossia da 4 a 6 casi in più).

Esegua un controllo regolare del seno. Consulti il medico se nota cambiamenti, quali:

- pelle a buccia d'arancia
- cambiamenti nel capezzolo
- noduli visibili o palpabili.

Inoltre, è consigliabile che partecipi ai programmi di screening mammografico quando le vengono proposti. In riferimento allo screening mammografico, è importante informare l'infermiere/l'operatore sanitario che sta eseguendo la radiografia sull'utilizzo di una TOS, poiché questo trattamento può aumentare la densità del seno, influenzando in tal modo l'esito della mammografia. In caso di aumento della densità della mammella, la mammografia potrebbe non rilevare tutti i noduli.

### Cancro dell'ovaio

Il cancro dell'ovaio è raro, molto di più del cancro della mammella. L'uso di TOS a base di solo estrogeno o combinata a base di estro-progestinici è stato associato a un lieve aumento del rischio di cancro dell'ovaio.

Il rischio di cancro dell'ovaio varia in base all'età. Ad esempio, nelle donne di età compresa tra 50 e 54 anni che non seguono una TOS, il cancro dell'ovaio sarà diagnosticato a circa 2 donne su 2 000 in un periodo di 5 anni. Per le donne che stanno seguendo una TOS da 5 anni vi saranno circa 3 casi su 2 000 donne trattate (ossia, circa 1 caso in più).

### **Effetto della TOS sul cuore e sulla circolazione**

#### **Coaguli di sangue in una vena (trombosi)**

Il rischio di formazione di coaguli di sangue nelle vene è da 1,3 a 3 volte maggiore nelle donne che seguono una TOS rispetto a coloro che non ne fanno uso, soprattutto durante il primo anno di trattamento.

I coaguli di sangue possono essere gravi e se uno di essi si sposta verso i polmoni, può causare dolore al torace, affanno, mancamento o persino morte.

Esiste una maggiore probabilità di sviluppare un coagulo di sangue nelle vene con l'avanzare dell'età e in presenza di una qualsiasi delle condizioni seguenti. Informi il medico se rientra in una di queste situazioni:

- non è in grado di camminare a lungo a causa di un intervento chirurgico importante, di una ferita o di una malattia (vedere anche il paragrafo 3 Se deve sottoporsi a intervento chirurgico);
- è gravemente sovrappeso (indice di massa corporea > 30 kg/m<sup>2</sup>);
- ha un problema di coagulazione del sangue che necessita di trattamento a lungo termine con un medicinale utilizzato per prevenire la formazione di coaguli di sangue;
- se uno dei suoi parenti stretti ha avuto in passato un coagulo di sangue nella gamba, nel polmone o in un altro organo;

- ha il lupus eritematoso sistemico (LES);
- ha il cancro.

Per i segni di un coagulo di sangue, vedere "Interrompa il trattamento con [nome di fantasia]" e consulti immediatamente un medico.

#### *Confronto*

Se si considerano le donne di 50 anni circa che non seguono una TOS, si prevede che, in media, da 4 a 7 donne su 1 000 svilupperanno un coagulo di sangue in una vena in un periodo di 5 anni.

Nelle donne di circa 50 anni che seguono una TOS a base di estro-progestinici da oltre 5 anni, vi saranno da 9 a 12 casi su 1 000 utilizzatrici (ossia 5 casi in più).

Nelle donne di circa 50 anni che hanno subito l'asportazione dell'utero e seguono una TOS a base di solo estrogeno da oltre 5 anni, vi saranno da 5 a 8 casi su 1 000 utilizzatrici (ossia 1 caso in più).

#### **Malattia cardiaca (infarto)**

Non vi sono evidenze che la TOS prevenga un infarto.

Le donne di età superiore a 60 anni che seguono una TOS a base di estro-progestinici hanno una probabilità leggermente maggiore di manifestare una malattia cardiaca, rispetto alle donne che non ne fanno uso.

Per le donne che hanno subito l'asportazione dell'utero e che utilizzano una terapia a base di solo estrogeno, non vi è un aumento del rischio di sviluppare una malattia cardiaca.

#### **Ictus**

Il rischio di avere un ictus è di circa 1,5 volte maggiore in chi segue una TOS rispetto a chi non ne fa uso. Il numero di casi aggiuntivi di ictus dovuti all'uso di una TOS aumenta con l'età.

#### *Confronto*

Se si considerano le donne di circa 50 anni che non seguono una TOS, si prevede che, in media, 8 donne su 1 000 avranno un ictus in un periodo di 5 anni. Nelle donne di circa 50 anni che seguono una TOS, vi saranno 11 casi su 1 000 donne trattate in un periodo di 5 anni (ossia 3 casi in più).

#### **Altre condizioni**

La TOS non previene la perdita di memoria. Evidenze dimostrano un maggiore rischio di perdita della memoria nelle donne che iniziano la TOS dopo i 65 anni di età. Chieda consiglio al medico.

#### **Eventi avversi locali**

L'applicatore intravaginale può causare ferite locali minori.

#### **Bambini e adolescenti**

[nome di fantasia] non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti.

- **Altri medicinali e [nome di fantasia]**

Le interazioni di [nome di fantasia] con altri medicinali non sono state studiate.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere/usare qualsiasi altro medicinale, compresi quelli che non richiedono prescrizione medica, i medicinali a base di erbe o altri prodotti naturali.

Alcuni medicinali possono interferire con l'effetto di [nome di fantasia]. Ciò potrebbe determinare sanguinamenti irregolari. Questo vale per i seguenti medicinali:

- medicinali per l'epilessia (ad esempio barbiturici, fenitoina e carbamazepina)
- medicinali per la tubercolosi (ad esempio rifampicina e rifabutina)
- medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV (ad esempio nevirapina, efavirenz, nelfinavir e ritonavir)
- medicinali a base di erbe contenenti erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*)

### **Analisi di laboratorio**

Se ha bisogno di eseguire un esame del sangue, informi il medico o il personale di laboratorio se sta assumendo [nome di fantasia], in quanto questo medicinale può alterare i risultati di alcune analisi di laboratorio.

#### ○ **Gravidanza e allattamento**

[Nome di fantasia] è destinato esclusivamente all'uso nelle donne in post-menopausa. In caso di gravidanza, interrompa il trattamento con [nome di fantasia] e contatti il medico. [Nome di fantasia] non deve essere usato durante l'allattamento.

#### ○ **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Nessun effetto noto.

[nome di fantasia] contiene alcool benzilico e alcool cetostearilico

[Per i prodotti a marchio Montavit, utilizzare invece la frase seguente]

[nome di fantasia] contiene alcool benzilico, alcool cetilico e glicole propilenico

Questo medicinale contiene [quantità in mg] mg di alcool benzilico per dose di applicazione. L'alcool benzilico può causare lieve irritazione locale.

L'alcool cetostearilico può causare irritazione cutanea locale (ad esempio dermatite da contatto).

[Per i prodotti a marchio Montavit, aggiungere la frase seguente]

Questo medicinale contiene [quantità in mg] di glicole propilenico per dose di applicazione. Il glicole propilenico presente in questo farmaco può avere gli stessi effetti dell'assunzione di alcolici e, pertanto,

può aumentare la probabilità di comparsa di effetti indesiderati. Il glicole propilenico può causare irritazione cutanea.

- **Paragrafo 3: Come usare [nome di fantasia]**

*[Il testo seguente deve essere inserito in questo paragrafo e l'eventuale testo esistente cancellato]*

Usi sempre [nome di fantasia] seguendo esattamente le istruzioni riportate in questo foglio illustrativo. In caso di dubbi, consulti il medico o il farmacista.

Il medico prescriverà la dose più bassa per il trattamento del sintomo per il più breve tempo necessario. Informi il medico se ritiene che questa dose sia troppo forte o non lo sia abbastanza.

- Può iniziare a usare [nome di fantasia] in qualsiasi giorno che risulti comodo per lei.
- [nome di fantasia] è una crema per uso vaginale.
- [nome di fantasia] deve essere inserito nella vagina con un applicatore.
- L'applicatore deve essere pulito con acqua calda ogni volta dopo l'uso.
- Nel caso in cui l'applicatore sia danneggiato, non lo utilizzi e informi il produttore.
- Non usi [nome di fantasia] immediatamente prima di un rapporto sessuale o come lubrificante, al fine di evitare possibili effetti indesiderati nel partner.
- Presti particolare attenzione quando usa [nome di fantasia] insieme a prodotti a base di lattice (ad esempio profilattici, diaframma), perché contiene eccipienti (altri componenti, in particolare stearati) che possono ridurre la funzionalità di tali prodotti, rendendoli quindi meno affidabili.
- Se l'epitelio della vagina è molto delicato, faccia attenzione quando inserisce l'applicatore all'interno della vagina.

#### *Dose da utilizzare*

- Prima settimana di trattamento:  
inserire il contenuto di 1 applicatore riempito (= 2 g di crema) prima di andare a letto a giorni alterni (a distanza di due giorni tra una dose e l'altra).
- Dalla seconda alla quarta settimana di trattamento:  
inserire il contenuto di 1 applicatore riempito (= 2 g di crema) prima di andare a letto due volte a settimana (a distanza di 3 o 4 giorni tra una dose e l'altra).

Non usi [nome di fantasia] per più di 4 settimane. Non usi l'eventuale contenuto residuo dopo aver completato il ciclo di trattamento.

*[In questo paragrafo viene inserito l'uso della crema con l'applicatore. Questa parte del paragrafo 3 non è stata modificata durante la presente procedura]*

*[...]*

*[Il testo seguente deve essere inserito dopo il paragrafo "Pulire l'applicatore dopo l'uso"]*

Per quanto tempo deve continuare a usare [nome di fantasia]?

[Nome di fantasia] non deve essere usato per più di 4 settimane.

Non è noto se il trattamento prolungato o cicli ripetuti di trattamento causino un ispessimento del rivestimento dell'utero (iperplasia dell'endometrio) o cancro dell'utero (cancro endometriale). Pertanto, non è raccomandato un trattamento prolungato oltre le 4 settimane. Se i sintomi di atrofia vaginale persistono oltre le 4 settimane, occorre prendere in considerazione terapie alternative. Consulti il medico al riguardo.

Qualora si manifestino sanguinamento o perdite di sangue, o qualora questi eventi continuino una volta interrotto il trattamento con [nome di fantasia], fissi un appuntamento con il medico. Potrebbe essere un segno di ispessimento dell'endometrio.

- **Se usa più [nome di fantasia] di quanto deve**

Se usa troppo [nome di fantasia] in una sola occasione, possono verificarsi effetti indesiderati, quali nausea. Consulti il medico o il farmacista.

- **Se dimentica di usare [nome di fantasia]**

Non applichi una dose doppia di [nome di fantasia] per compensare la dimenticanza di una dose. Continui il trattamento come al solito.

- **Se interrompe il trattamento con [nome di fantasia]**

Il medico le spiegherà gli effetti dell'interruzione del trattamento e quando interromperlo. Inoltre, valuterà con lei altre possibilità di trattamento.

- **Se deve sottoporsi a un intervento chirurgico**

In caso di intervento chirurgico, riferisca al chirurgo che assume [nome di fantasia]. Potrebbe essere necessario interrompere l'assunzione di [nome di fantasia] (vedere paragrafo 2, Coaguli di sangue in una vena).

- **Paragrafo 4: Possibili effetti indesiderati**

*[Il testo seguente deve essere inserito in questo paragrafo e l'eventuale testo esistente cancellato]*

**Le seguenti malattie sono segnalate più spesso in donne che usano medicinali della TOS rispetto a donne che non ne fanno uso:**

- cancro della mammella
- crescita anormale o cancro del rivestimento dell'utero (iperplasia dell'endometrio e cancro endometriale)
- cancro dell'ovaio
- coaguli di sangue nelle vene delle gambe o dei polmoni (tromboembolia venosa)
- malattia cardiaca

- ictus
- probabile perdita di memoria se la TOS viene iniziata a un'età superiore ai 65 anni.

Per maggiori informazioni su questi effetti indesiderati, vedere paragrafo 2.

Come tutti i medicinali, [nome di fantasia] può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Per esprimere la frequenza degli effetti indesiderati si utilizzano le seguenti categorie:

Molto comune:	più di 1 paziente trattato su 10
Comune:	da 1 a 10 pazienti trattati su 100
Non comune:	da 1 a 10 pazienti trattati su 1 000
Raro:	da 1 a 10 pazienti trattati su 10 000
Molto raro:	meno di 1 paziente trattato su 10 000
Non nota:	la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

Non comune: possono verificarsi lieve irritazione locale temporanea (ad esempio prurito, bruciore) e lievi perdite.

Molto raro: reazioni allergiche.

*[La frase seguente deve essere modificata]*

I seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati con altre TOS:

- malattia della colecisti
- vari disturbi della pelle:
  - alterazione del colore della pelle, in particolare del viso o del collo, nota come "macchie di gravidanza" (cloasma)
  - noduli rossastri dolorosi sulla pelle (eritema nodoso)
  - eruzione cutanea con arrossamento o lesioni a bersaglio (eritema multiforme).

#### Comune

Depressione, perdita di capelli, dolore articolare, crampi alle gambe, sanguinamento uterino anomalo, dolore mammario, dolorabilità mammaria, aumento di volume mammario, secrezione mammaria, aumento o diminuzione di peso, aumento dei grassi nel sangue (trigliceridi)

#### Non comune

Vaginite, comprendente infezione dei genitali causata da un fungo, alterazioni dell'impulso sessuale, disturbi dell'umore, capogiro, mal di testa, emicrania, ansia, intolleranza alle lenti a contatto, coaguli di

sangue in una vena (trombosi), nausea, gonfiore, dolore addominale, irsutismo, prurito, eruzione cutanea, edema.

Se si manifesta uno qualsiasi degli effetti indesiderati, tra cui effetti non elencati in questo foglio, si rivolga <al medico> <,> <o> <al farmacista> <o all'infermiere>. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V\*. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

[\*Per la versione finale del riassunto delle caratteristiche del prodotto, fare riferimento a quanto riportato nell'annotated QRD template".]

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista.