

### **III lisa**

## **Muudatused tootekirjelduse asjakohastes lõikudes**

*Märkus.*

Need muudatused ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe asjakohastes lõikudes on tehtud esildismenetluse tulemusel.

Järgnevalt võivad liikmesriigi pädevad asutused vajadusel uuendada ravimiteavet koostöös viiteliikmesriigiga vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ III jaotise 4. peatükis sätestatud korrale.

## A. Ravimi omaduste kokkuvõte

- **Lõik 1 Ravimpreparaadi nimetus**

[Tugevust tuleb selles lõigus väljendada kujul mikrogrammid/g]

{(Väljamõeldud) nimetus tugevus (kujul mikrogrammid/g)<sup>1</sup> ravimvorm}

[...]

- **Lõik 4.1 Näidustused**

[Kõik laused tuleb sellest lõigust eemaldada ja lisada tuleb järgmine]

Östrogeenivaegusest tingitud tupeatroofia sümptomite ravi menopausijärgses eas naistel.

Üle 65-aastaste naiste ravimise kogemus on piiratud.

- **Lõik 4.2 Annustamine ja manustamisviis**

[Selle lõigu tekst tuleb asendada alltoodud tekstiga]

Menopausijärgsete sümptomite ravi alustamisel ja jätkamisel tuleb kasutada väiksemat efektiivset annust lühima võimaliku ajavahemiku jooksul (vt ka lõik 4.4).

Manustamisviis:

kreem vaginaalseks kasutamiseks

[väljamõeldud nimetus]i manustamiseks tuleb kasutada aplikaatorit.

Pärast iga kasutuskorda tuleb aplikaator sooja veega puhastada.

Ravi võib alustada ükskõik millisel päeval.

[väljamõeldud nimetus]i ei tohi kasutada vahetult enne sugulist vahekorda ega libestina; see ettevaatusabinõu aitab vältida võimalikke kõrvaltoimeid partneril.

[väljamõeldud nimetus]i kasutamine koos lateksist toodetega (nt kondoomid, pessaarid) võib neid tooteid kahjustada, muutes need seega vähem usaldusväärseks, kuna [väljamõeldud nimetus] sisaldab abiaineid (muud koostisained, eelkõige stearaadid).

**Algannus:** Üks aplikaatoritais ravimit (= 2 g kreemi) sisestatakse enne magamaminekut. Kreemi tuleb ühe nädala jooksul manustada ülepäeviti, st 48-tunniste intervallidega.

**Säilitusannus kuni 2...4 nädalat:** Üks aplikaatoritais ravimit (= 2 g kreemi) sisestatakse enne magamaminekut kaks korda nädalas.

[väljamõeldud nimetus]i tohib kasutada ühe kuni 4 nädalat kestva raviperioodi jooksul.

Pikaajalise ravi ja korduvate ravikuuride ohutus endomeetriumi ei ole teada. Arvestades süsteemset saadavust [väljamõeldud nimetus]i raviperioodi jooksul ei ole seda soovitatav kasutada kauem kui 4 nädalat. [väljamõeldud nimetus]i kasutamisel kuni 4 nädala jooksul ei ole vaja progestageeni lisada. Kui sümptomid püsivad ka 4 nädala möödumisel, tuleb kaaluda teisi ravivõimalusi.

---

<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)

Ootamatu verejooksu korral tuleb ravi [väljamõeldud nimetus]iga katkestada, kuni verejooksu põhjus on selgunud (ohutus endomeetriumi: vt lõik 4.).

Kui annus unustatakse manustada, tuleb see manustada kohe, kui see patsiendile meenub. Kahekordset annust tuleb vältida.

Üle 65-aastaste naiste ravimise kogemus on piiratud.

## **Lapsed**

[väljamõeldud nimetus]i ei tohi kasutada lastel ja noorukitel.

### **• Lõik 4.3 Vastunäidustused**

*[Selle lõigu tekst tuleb asendada alltoodud tekstiga]*

[väljamõeldud nimetus]i ei tohi kasutada järgmistel juhtudel.

- Rinnanäärmevähk või selle kahtlus, rinnanäärmevähk anamneesis
- Teadaolev östrogeensõltuv pahaloomuline kasvaja (nt endomeetriumi vähk) või selle kahtlus
- Teadmata põhjusega verejooks suguelunditest
- Ravimata endomeetriumi hüperplaasia
- Varem esinenud või praegune venoosne trombemboolia (süvaveenitromboos, kopsuemboolia)
- Teadaolevad trombofiilsed häired (nt proteiin C, proteiin S-i või antitrombiini vaegus, vt lõik 4.4)
- Aktiivne või hiljutine arteriaalne trombemboolne haigus (nt stenokardia, müokardi infarkt)
- Äge maksahaigus või maksahaigus anamneesis, kuni maksafunktsiooni analüüsid ei ole normaliseerunud
- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes
- Porfüüria

### **• Lõik 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

*[Selle lõigu tekst tuleb asendada alltoodud tekstiga]*

Hormoonasendusravi tohib menopausijärgsete sümptomite raviks alustada vaid juhul, kui sümptomid halvendavad elukvaliteeti. Kõigil juhtudel tuleb vähemalt kord aastas hoolikalt hinnata riskide ja kasu suhet ning jätkata hormoonasendusravi vaid senikaua, kuni oodatav kasu ületab võimaliku riski.

[Väljamõeldud nimetus]i ei tohi kasutada patsientidel, kes saavad süsteemset-hormoonasendusravi.

[Väljamõeldud nimetus]i raviperioodi vältel tõuseb menopausijärgsetel naistel plasma östradiolitaseme üle loomuliku füsioloogilise taseme.

Seetõttu on ravi maksimaalne kestus ohutuse kaalutlustel 4 nädalat. Võimalike süsteemsete toimete suhtes tuleb olla tähelepanelik.

#### Arstlik läbivaatus / järelkontroll

Enne hormoonravi alustamist või taas alustamist tuleb võtta patsiendi ja tema perekonna põhjalik anamnees. Arstlikul (sh vaagnapiirkonna ja rindade) läbivaatusel tuleb juhinduda neist andmetest ning vastunäidustustest ja kasutushoiatustest. Ravi ajal on soovitatavad perioodilised läbivaatused, mille

sagedus ja iseloom määratakse individuaalselt, lähtudes naisest. Naistele tuleb selgitada, millistest muutustest rindades tuleb teavitada arsti või meditsiiniõde. Asjakohased piltuuringud (nt mammograafia) tuleb teostada vastavalt hetkel kehtivatele sõeluuringu tavadele ning kohandada vastavalt individuaalsetele kliinilistele vajadustele.

#### Jälgimist vajavad seisundid

Patsienti tuleb hoolikalt jälgida, kui tal on või on olnud ükskõik milline alltoodud haigusseisund ja/või need on raseduse või eelneva hormoonravi ajal ägenenud. Arvestada tuleb, et need võivad östrogeenravi ajal taastekkida või ägeneda, eelkõige järgmised haigusseisundid:

- leiomüoom (emaka fibroidid) või endometrioos
- trombemboolia riskitegurid (vt allpool)
- östrogeensõltuvate kasvujate riskitegurid, nt rinnanäärmevähk lähisugulastel
- hüpertensioon
- maksahaigused (nt maksa adenoom)
- suhkurtõbi, vaskulaarsete tüsistustega või ilma
- kolelitiaas
- migreen või (tugev) peavalu
- süsteemne erütematoosne luupus
- varasem endomeetriumi hüperplaasia (vt allpool)
- epilepsia
- astma
- otoskleroos

#### Ravi viivitamatu lõpetamise põhjused

Ravi tuleb lõpetada vastunäidustuste ilmnemisel ja järgmistel juhtudel:

- kollatõbi või maksafunktsiooni halvenemine
- vererõhu oluline tõus
- uue migreenitaolise peavalu teke
- rasedus

#### Endomeetriumi hüperplaasia ja kartsinoom

Intaktse emakaga naistel on endomeetriumi hüperplaasia ja kartsinoomi risk suurem juhul, kui pikka aega manustatakse ainult östrogeene. Ainult süsteemset östrogeeni kasutavatel naistel on teatatud endomeetriumi vähi tekkeriski suurenemisest 2 kuni 12 korda võrreldes mittekasutajatega; näitajad sõltuvad nii ravi kestusest kui ka östrogeeni annusest. Pärast ravi lõpetamist jääb risk kõrgenenuks vähemalt 10 aastaks.

Riskinäitajad põhinevad süsteemsel ekspositsioonil (hormoonasendusravi). Kliinilistes uuringutes ei ole uuritud [väljamõeldud nimetus]i pikaajalise ja korduva ravi ohutust endomeetriumi suhtes, mistõttu see ei ole teada. Arvestades süsteemset ekspositsiooni Kuna [väljamõeldud nimetus]i raviperioodi jooksul

tekib süsteemne saadavus, ei ole pikem kui maksimaalselt 4 nädalat kestev ravikuur soovitatav (vt lõik 4.2).

Ravi ajal tekkinud või pärast ravi lõpetamist püsiva verejooksu või määrimise puhul tuleb uurida selle tekkepõhjuseid; see võib hõlmata endomeetriumi biopsiat endomeetriumi pahaloomulise kasvaja välistamiseks.

Naistele tuleb selgitada, et kui neil tekib [väljamõeldud nimetus]i raviperioodi jooksul verejooks või määrimine, peavad nad pöörduma arsti poole.

Ainult östrogeeni kasutamine võib viia vähieelsete või pahaloomuliste muutusteni endometriooosi residuaalsetes kolletes. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik, kui seda ravimit kasutatakse naistel, kellele on endometriooosi tõttu tehtud hüsterektoomia, eriti juhul, kui neil on teadaolev residuaalne endometriooos.

#### Rinnanäärmevähk

Üldised tõendid viitavad rinnanäärmevähi tekkeriski suurenemisele naistel, kes kasutavad östrogeeni ja progestageeni kombinatsiooni ja võib-olla ka ainult östrogeeni sisaldavat hormoonasendusravi, sõltuvalt hormoonasendusravi kestusest.

WHI ( *Women's Health Initiative* ) uuring näitas, et rinnanäärmevähi tekkerisk ei suurene hüsterektoomiaga naistel, kes on saanud ainult östrogeenipõhist hormoonasendusravi. Jälgimisuuringutes on valdavalt teatatud rinnanäärmevähi diagnoosimise riski vähesest tõusust, mis on oluliselt väiksem kui östrogeeni ja progestageeni kombinatsiooni kasutajatel.

Lisanduv risk avaldub pärast mõneaastast kasutamist, kuid mõne (maksimaalselt viie) aasta jooksul pärast ravi lõpetamist taandub esialgsele tasemele.

Hormoonasendusravi, eriti östrogeeni ja progestageeni kombinatsioonravi, suurendab rinnanäärme tihedust mammogrammidel, mis võib takistada rinnanäärmevähi radioloogilist tuvastamist.

#### Munasarjavähk

Munasarjavähki esineb märksa harvemini kui rinnanäärmevähki.

Ulatuslikust metaanalüüsist pärinevad epidemioloogilised andmed viitavad riski vähesele tõusule ainult östrogeeni või östrogeeni ja progestageeni kombinatsiooni sisaldavat hormoonasendusravi saavate naiste puhul; riski tõus ilmneb 5-aastase kasutamise jooksul ja hakkab pärast ravi lõpetamist aegamisi langema.

Mõned teised uuringud, sh WHI-uuring, viitavad võimalusele, et kombineeritud hormoonasendusraviga kaasneb samaväärne või veidi väiksem risk (vt lõik 4.8).

#### Venoosne trombemboolia

Hormoonasendusravi seostatakse venoosse trombemboolia, st süvaveenitromboosi või kopsuemboolia tekke 1,3...3-kordse riskiga. See kõrvaltoime tekib tõenäolisemalt hormoonasendusravi esimesel kasutusaastal kui hiljem.

Teadaolevate trombofiilsete haigusseisunditega patsientidel on VTE tekkerisk suurem ja hormoonasendusravi võib seda veelgi suurendada. Seetõttu on hormoonasendusravi neil patsientidel vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Üldteada riskifaktorid VTE tekkeks on muu hulgas östrogeenide kasutamine, kõrgem iga, ulatuslikud kirurgilised operatsioonid, pikaajalisest liikumatusest tingitud rasvumine (KMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), rasedus/sünnitusjärgne periood, süsteemne erütematoosne luupus (*Systemic Lupus Erythematosus* – SLE) ja vähktõbi. Varikoosete veenide võimaliku rolli osas VTE tekkes puudub üksmeel.

Nagu kõigil operatsioonijärgsetel patsientidel, tuleb VTE ärahoidmiseks rakendada operatsioonijärgselt profülaktilisi meetmeid. Kui plaanilise operatsiooni järel on ette näha pikaajalist liikumatust, on soovitatav [väljamõeldud nimetus]i kasutamine peatada. Naistele, kelle anamneesis VTE puudub, aga kelle lähisugulasel on varases nooruses tekkinud tromboos, võib pakkuda sõeluuringut, kui patsiendile on selle piiranguid põhjalikult selgitatud (sõeluuringul saab tuvastada ainult osa trombofilsetest häiretest).

Kui leitav trombofiilne haigusseisund on ilmnunud pereliikmetel tromboosina või kui haigusseisund on raske (nt antitrombiini, proteiin S-i või proteiini C vaegus või haigusseisundite kombinatsioon), on hormoonasendusravi vastunäidustatud.

Pikaajalist antikoagulantravi saavate naistel tuleb hormoonasendusravi kasu-riski suhet hoolikalt kaaluda.

Kui VTE tekib pärast ravi alustamist, tuleb ravimi kasutamine lõpetada. Patsiendid peavad viivitamatult pöörduma arsti poole, kui neil tekib võimalik tromboosilise sümptom (nt jala valulik turse, äkiline rindkerevalu, düspnoe).

### Südame isheemiatõbi

Randomiseeritud kontrollitud uuringud ei ole kinnitanud östrogeeni ja -progesterooni kombinatsioonravi ega ainult östrogeenipõhise hormoonasendusravi kaitsvat toimet müokardi infarkti suhtes südame isheemiatõvega või ilma selleta naistel.

Randomiseeritud kontrollitud uuringute andmetel ei ole südame isheemiatõve risk ainult östrogeeni saavatel hüsterektoomiaga naistel tavalisest suurem.

### Isheemiline insult

Östrogeeni ja progestageeni kombinatsioonravi ning ainult östrogeenipõhise ravi on seostatud isheemilise insuldi riski kuni 1,5-kordse tõusuga. Suhteline risk ei muutu vanuse ega menopausist möödunud ajaga. Kuivõrd üldine insuldirisk oleneb aga suuresti vanusest, suureneb üldine insuldirisk hormoonasendusravi saavatel naistel koos vanusega.

### Muud seisundid

Östrogeenid võivad põhjustada vedelikupeetust ja seega tuleb südame- või neerufunktsiooni häiretega patsiente hoolikalt jälgida.

Eelneva hüpertriglütserideemiaga naisi tuleb östrogeenravi või hormoonasendusravi ajal tähelepanelikult jälgida, sest selle haiguse korral on seoses östrogeenraviga harvadel juhtudel teatatud triglütseriidide plasmakontsentratsiooni olulisest suurenemisest, mis on põhjustanud pankreatiiti.

Östrogeenid suurendavad türoksiidi siduva globuliini (*thyroid binding globulin*, TBG) kontsentratsiooni, mis omakorda suurendab kilpnäärmehormoonide summaarset kontsentratsiooni veres (mõõdetuna proteiiniga seotud joodi (*protein-bound iodine*, PBI) järgi), samuti T4 (mõõdetuna kolonn- või radioimmunaanalüüsiga) või T3 (mõõdetuna radioimmunaanalüüsiga) kontsentratsiooni veres. T3 neeldumine väheneb, mis on seotud TBG suurema kontsentratsiooniga. Vaba T4 ja T3 kontsentratsioonid ei muutu. Seerumis võivad olla suurenenud ka teiste siduvate proteiinide kontsentratsioonid, näiteks kortikoidi siduva globuliini (*corticoid binding globulin*, CBG) ja suguhormoone siduva globuliini (*sex-hormone-binding globulin*, SHBG) kontsentratsioon, mis omakorda suurendavad vastavalt kortikosteroidide ja suguhormoonide kontsentratsiooni veres. Vabade või bioloogiliselt aktiivsete hormoonide kontsentratsioon ei muutu. Suurenedes võib ka teiste proteiinide (angiotensinogeeni/reniini substraat, alfa-1-antitrüpsiin, tseruloplasmiin) kontsentratsioon plasmas.

Hormoonasendusravi ei paranda kognitiivset funktsiooni. WHI-uuringus leidis osalist tõestust võimalik dementsuse riski suurenemine naistel, kes alustavad kombinatsioonravimi või ainult östrogeenipõhise hormoonasendusravimi pidevat kasutamist pärast 65. eluaastat.

### **Paiksed kõrvaltoimed**

Intravaginaalne aplikaator võib põhjustada väikest paikset traumat, seda eriti raske tupeatroofiaga naistel.

Abiained bensüülalkohol ja tsetostearüülalkohol

*[Ainult Montaviti toodete puhul tuleb ülaloleva lause asemel kasutada järgmist lauset]*

Abiained bensüülalkohol, tsetostearüülalkohol ja propüleenglükool

Ravim sisaldab [kogus mg-des] bensüülalkoholi ühes annuses. Bensüülalkohol võib põhjustada kergelt paikset ärritust.

See ravim sisaldab tsetostearüülalkoholi, mis võib tekitada paikseid nahareaktsioone (nt kontaktdermatiiti).

*[Montaviti toodete puhul tuleb siin lisaks märkida]*

Ravim sisaldab [kogus mg-des] propüleenglükooli ühes annuses.

- **Lõik 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

*[Selle lõigu tekst tuleb asendada alltoodud tekstiga]*

[väljamõeldud nimetus]i koostoimet teiste ravimitega ei ole uuritud.

Östrogeenide metabolism võib siiski kiireneeda, kui samal ajal kasutatakse aineid, mis teadaolevalt indutseerivad ravimit metaboliseerivaid ensüüme, eelkõige tsütokroom P450 ensüüme, nt antikõnulsandid (fenobarbitaal, fenütoiin, karbamasepiin) ja infektsioonivastased ravimid (nt rifampitsiin, rifabutiin, nevirapiin, efavirens).

Kuigi ritonaviir ja nelfinaviir on teadaolevalt tugevad inhibiitorid, toimivad need koos steroidhormoonidega kasutamisel indutseerivalt. Naistepunaürti (*Hypericum perforatum*) sisaldavate taimsete preparaatide manustamine võib indutseerida östrogeenide metabolismi.

Kliinilisest aspektist võib östrogeenide kiirem metabolism mõju vähendada ja muuta emakaverejooksu profiili.

Vaginaalse manustamisega välditakse esmast maksapassaaži ning seega võivad ensüüme indutseerivad ained vaginaalselt manustatavaid östrogeene suukaudsete hormoonidega võrreldes vähem mõjutada.

- **Lõik 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

*[Selle lõigu tekst tuleb asendada alltoodud tekstiga]*

## Rasedus

[väljamõeldud nimetus] on vastunäidustatud raseduse ajal. Kui patsient rasestub [väljamõeldud nimetus]iga ravimise ajal, tuleb ravi viivitamatult lõpetada. Enamik praeguseks ajaks teostatud epidemioloogilisi uuringuid, mis on seotud östrogeenide tahtmatu kasutamisega raseduse ajal, ei ole näidanud teratogeenset ega fetotoksilist toimet lootele.

## Imetamine

[väljamõeldud nimetus]i ei tohi kasutada imetamise ajal.

- **Lõik 4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

[Selle lõigu tekst tuleb asendada alltoodud tekstiga]

[väljamõeldud nimetus] ei avalda tõenäoliselt mingit mõju reaktsioonikiirusele ega koordinatsioonile.

- **Lõik 4.8 Kõrvaltoimed**

[Selle lõigu tekst tuleb asendada alltoodud tekstiga]

## Turustamisjärgsed kogemused

Teatatud on järgmistest [väljamõeldud nimetus]i kasutamisega seotud kõrvaltoimetest.

Organsüsteemi klass (MedDRA)	Aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$ )	Väga harv ( $< 1/10\ 000$ )
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Mööduv kerge paikne ärritus (nt sügelus, põletustunne). Kerge voolus	Naha ülitundlikkusreaktsioon (allergiline kontaktekseem)

Suukaudse ja/või transdermaalse östrogeenraviga on seotud ka järgmised kõrvaltoimed (klassile iseloomulikud toimed).

Organsüsteemi klass	Sage $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$ ( $\geq 1\%$ ja $< 10\%$ )	Aeg-ajalt $> 1/1000$ kuni $< 1/100$ ( $> 0,1\%$ ja $< 1\%$ )
Infektsioonid ja infestatsioonid		Vaginiit, sh vaginaalne kandidiaas
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus
Psühhiaatrilised häired	Depressioon	Libiido muutused, meeleoluhäired
Närvisüsteemi häired		Pearinglus, peavalu, migreen, ärevus
Silmakahjustused		Kontaktläätsede talumatus
Vaskulaarsed häired		Veenitromboos, kopsuemboolia



Seedetrakti häired		Iiveldus, puhitus, kõhuvalu
Maksa ja sapiteede häired		Sapipõie haigus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia	Kloasm/melasm, hirsutism, kihelus, lööve
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Artralgia, jalakrambid	
Reproduktiivsüsteemi ja rinnanäärme häired	Ebanormaalne emakaverejooks (vaheveritsus/määrimine), rindade valulikkus, tundlikkus ja suurenemine, eritis rinnast, valgevoolus	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Ödeem
Uuringud	Kehakaalu muutus (tõus või langus), triglütseriidide sisalduse suurenemine	

### **Muud riskid**

Östrogeen-/progestageenraviga seoses on teatatud ka muudest kõrvaltoimetest.

- Naha ja nahaaluskoe kahjustused: multiformne erüteem, nodoosne erüteem, vaskulaarne purpur
- Võimalik dementsus üle 65-aastastel (vt lõik 4.4)
- Sapipõie häired

### **Rinnanäärmevähi tekkerisk**

- Naistel, kes saavad östrogeeni ja progestageeni kombinatsioonravi kauem kui 5 aastat, on teatatud rinnanäärmevähi riski kuni kahekordsest suurenemisest.
- Ainult östrogeenipõhise ravi saajatel on riski suurenemine oluliselt väiksem kui östrogeeni ja progestageeni kombinatsioonravi saajatel.
- Riskitase oleneb kasutuse kestusest (vt lõik 4.4).
- Esitatud on suurima randomiseeritud platseebokontrolliga uuringu (WHI uuring) ja suurima epidemioloogilise uuringu (*Million Women Study* – MWS) tulemused.

### **MWS-uuring –rinnanäärmevähi hinnanguline lisarisk pärast 5-aastast kasutamist**

Vanusevahemik (aastates)	Lisajuhud iga 1000 hormoonasendusravi kasutaja kohta 5-aasta jooksul*	Riskisuhe <sup>#</sup>	Lisajuhud 1000 hormoonasendusravi kasutaja kohta 5 aasta jooksul (95% usaldusvahemik)
		<b>Ainult östrogeenipõhine hormoonasendusravi</b>	
50...65	9...12	1,2	1...2 (0...3)
		<b>Östrogeeni ja progestageeni kombinatsioonravi</b>	
50...65	9...12	1,7	6 (5...7)
* Põhineb üldisel esinemissagedusel arenenud riikides. # Üldine riskisuhe. Riskisuhe ei ole konstantne, vaid suureneb pikemal kasutamisel Märkus. Kuna rinnanäärmevähi juhtude üldine esinemissagedus erineb EL riikide lõikes, muutub proportsionaalselt ka rinnanäärmevähi lisajuhtude arv.			

### Ameerika Ühendriikide WHI-uuring – rinnanäärmevähi lisarisk pärast 5-aastast kasutamist

Vanusevahemik (aastates)	Esinemissagedus 1000 platseeborühma kuuluva naise kohta 5-aasta jooksul	Riskisuhe ja 95% usaldusvahemik	Lisajuhtumid 1000 hormoonasendusravi kasutaja kohta 5 aasta jooksul (95% usaldusvahemik)
		<b>Ainult CEE-östrogeen</b>	
50...79	21	0,8 (0,7...1,0)	-4 (-6...0)*
		<b>CEE- + MPA-östrogeen ja progestageen #</b>	
50...79	17	1,2 (1,0...1,5)	+4 (0...9)
* WHI uuring eemaldatud emakaga naistel, mis ei näidanud rinnanäärmevähi riski suurenemist. # Kui analüüsimisel piirduti vaid naistega, kes ei olnud enne uuringut hormoonasendusravi saanud, ei esinenud esimesel viiel raviaastal märgatavat riskitõusu; 5 aasta möödudes oli risk suurem kui mittekasutajatel.			

### Endomeetriumi hüperplaasia ja kartsinoom

#### Menopausijärgses eas emakaga naised

Endomeetriumi risk on hormoonasendusravi mittesaavatel emakaga naistel ligikaudu 5/1000. Olenevalt ainult östrogeeni kasutamise kestusest ja östrogeeni annusest, jäi endomeetriumi riski suurenemine epidemioloogilistes uuringutes 5 ja 55 diagnoositud lisajuhtu vahel 1000 naise kohta vanuses 50...65.

#### Munasarjavähk

Ainult östrogeeni ja östrogeeni ja progestageeni kombinatsiooni sisaldavate hormoonasendusravimite pikaajalist kasutamist on seostatud munasarjavähi tekkeriski vähese tõusuga (vt lõik 4.4).

52 epidemioloogilise uuringu metaanalüüs näitas munasarjavähi riski suurenemist parajasti hormoonasendusravi saavatel naistel võrreldes naistega, kes ei ole kunagi hormoonasendusravi saanud (riskisuhe 1,43, 95% usaldusvahemik 1,31...1,56). 50...54-aastaste naiste puhul, kes saavad hormoonasendusravi 5 aasta jooksul, tähendab see ligikaudu 1 lisajuhtu 2000 kasutaja kohta. 2000-st ligikaudu kahel 50...54-aastasel hormoonasendusravimeid mittekasutaval naisel diagnoositakse munasarjavähk 5 aasta jooksul.

#### Venoosse trombemboolia tekkerisk

Hormoonasendusravi seostatakse venoosse trombemboolia (VTE), st süvaveenitromboosi või kopsuemboolia suhtelise tekkeriski 1,3...3-kordse suurenemisega. Selle kõrvaltoime ilmnemise tõenäosus on suurem hormoonasendusravi esimesel kasutusaastal (vt lõik 4.4). Esitatud on WHI-uuringute tulemused.

### **WHI-uuringud – VTE lisarisk pärast 5-aastast kasutamist**

Vanusevahemik (aastates)	Esinemissagedus platseeborühma 1000 naise kohta 5 aasta jooksul	Riskisuhe ja 95% usaldusvahemik	Lisajuhud 1000 kasutaja kohta
<b>Ainult suukaudne östrogeen*</b>			
50...79	7	1,2 (0,6...2,4)	1 (-3...10)
<b>Suukaudne östrogeeni ja progestageeni kombinatsioonravi</b>			
50...79	4	2,3 (1,2...4,3)	5 (1...13)
<i>*Uuring emakata naistel</i>			

#### Südame isheemiatõve tekkerisk

Üle 60-aastastel östrogeeni ja progestageeni kombineeritud hormoonasendusravi saajatel on südame isheemiatõve tekkerisk pisut suurenenud (vt lõik 4.4).

#### Isheemilise insuldi tekkerisk

Ainult östrogeenipõhist ravi ja östrogeeni ja progestageeni kombinatsioonravi seostatakse isheemilise insuldi suhtelise tekkeriski kuni 1,5-kordse suurenemisega. Hemorraagilise insuldi tekkerisk hormoonasendusravi ajal ei tõuse.

See suhteline risk ei sõltu vanusest ega kasutusaja kestusest, aga kuna insuldi algne tekkerisk on suurel määral vanusest sõltuv, tõuseb ka hormoonasendusravi kasutataval naistel insuldi üldine tekkerisk vanuse tõustes, vt lõik 4.4.

#### **Kombineeritud WHI uuringud, isheemilise insuldi\* lisarisk 5-aastase kasutuse jooksul**

Vanusevahemik (aastates)	Esinemissagedus 1000 platseeborühma kuuluva naise kohta 5 aasta jooksul	Riskisuhe ja 95% usaldusvahemik	Lisajuhtumid 1000 hormoonasendusravi kasutaja kohta 5 aasta jooksul
50...59	8	1,3 (1,1...1,6)	3 (1...5)
<i>* Isheemilise ja hemorraagilise insuldi vahel eristust ei tehtud</i>			

#### **Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine**

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa)\* kaudu.

[\*Trükitud materjali kohta lugege juhendit lisatud märkustega QRD malldokumendist.]

- **Lõik 4.9 Üleannustamine**

[Sellesse lõiku tuleb lisada alltoodud tekst. Praegune lõik tuleb tervenisti kustutada.]

Kõrvaltoimed (nagu seedetrakti kaebused, iiveldus jms) võivad tekkida pärast [väljamõeldud nimetus]i suurte annuste juhuslikku või sihipärast manustamist. Ravi on sümptomaatiline.

- **Lõik 5.1 Farmakodünaamilised omadused**

[...]

*[Sellesse lõiku tuleb lisada alltoodud tekst.]*

Ravimi toimeaine, sünteetiline 17 $\beta$ -östradiool, on keemiliselt ja bioloogiliselt identne inimese endogeense östradiooliga.

Vaginaalselt manustatav östrogeen leevendab östrogeenivaegusest tingitud tupeatroofia sümptomeid menopausijärgses eas naistel.

Vaginaalsete sümptomite leevenemine saavutati esimese 4 ravinädala jooksul.

- **Lõik 5.2 Farmakokineetilised omadused**

*[Sellesse lõiku tuleb lisada alltoodud tekst. Praegune lõik tuleb tervenisti kustutada.]*

Vaginaalsel manustamisel imendub östradiool tupeepiteeli kaudu ning siseneb vereringesse menopausijärgsest vahemikust suuremates kontsentratsioonides.

Pärast [väljamõeldud nimetus]i ühe 2 g annuse manustamist tuvastati järgmised väärtused, millele vastab 200  $\mu$ g E2:  $AUC_{0-36} = 1285,2$  pg/ml\*h ja  $C_{max} = 103,5$  pg/ml. E2 geomeetriline keskmine poolväärtusaeg oli 5,05 h ja patsientidevaheline varieeruvus oli suur.

Neljanädalases mitme annusega uuringus olid östradiooli keskmine kontsentratsioon seerumis enne uuringut 6,4 pg/ml ja kontsentratsiooni kõige madalam väärtus (ligikaudu 36 tundi pärast uuritava ravimi viimast manustamiskorda) 15,1 pg/ml.  $C_{max}$  tasemeid selle uuringu käigus ei mõõdetud.

Östradiool metaboliseerub maksas ja seedetraktis kiiresti östrooniks ning seejärel östriooliks.

Östradiooli muundumine östriooliks on pöördumatu. Üle 95% östrioolist elimineerub uriiniga peamiselt glükuroniididena.

- **Lõik 5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

*[Sellesse lõiku tuleb lisada alltoodud tekst. Praegune lõik tuleb tervenisti kustutada.]*

17 $\beta$ -östradiool on hästi tuntud aine. Mittekliinilistes uuringutes ei leitud kliinilise ohutuse kohta muid asjakohaseid lisaandmeid peale nende, mis on juba esitatud ravimi omaduste kokkuvõtte muudes lõikudes.

## B. Pakendi märgistus

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

{OLEMUS/TÜÜP}

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

{(Väljamõeldud) nimetus tugevus (kuju) mikrogrammid/g) ravimvorm}

{toimeaine(d)}

[...]

**Välispakendil peab olema järgmine tekst**

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

*[Sellesse lõiku tuleb kastis lisada alltoodud tekst]*

Kasutamiseks maksimaalselt 4 nädalat

[...]

**Sisepakendil peab olema järgmine tekst**

### 5. MUU

*[Sellesse lõiku tuleb kastis lisada alltoodud tekst]*

Kasutamiseks maksimaalselt 4 nädalat

## C. Pakendi infoleht

- **Lõik 1: Mis ravim on [väljamõeldud nimetus] ja milleks seda kasutatakse**

[Sellesse lõiku tuleb lisada alltoodud tekst]

[väljamõeldud nimetus] kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse vaginaalseks hormoonasendusraviks.

Seda kasutatakse menopausiaegsete sümptomite (nt kuivus ja ärritus) leevendamiseks tupes. Selle seisundi meditsiiniline nimetus on tupeatroofia. Seda põhjustab organismi östrogeenisalduse vähenemine. See on menopausijärgse protsessi loomulik osa.

[väljamõeldud nimetus] asendab naise munasarjades normaalselt tekkivat östrogeeni. Ravim sisestatakse tuppe, et hormoon vabaneks vajalikus kohas. See võib leevendada ebamugavustunnet tupes.

- **Lõik 2: Mida on vaja teada enne [väljamõeldud nimetus]i kasutamist**

[Selle lõigu tekst tuleb kustutada ja asendada alltoodud tekstiga]

[väljamõeldud nimetus]i raviperioodi ajal tõuseb plasma östradioolitase üle menopausijärgses eas naiste loomuliku füsioloogilise taseme. Sel põhjusel ei tohi [väljamõeldud nimetus]i ohutuse huvides kasutada kauem kui 4 nädalat.

Ärge kasutage [väljamõeldud nimetus]i, kui te kasutate kuumahoogude leevendamiseks või osteoporoosi ennetamiseks teisi hormoonasendusravimeid (nt östrogeenitabeltid, -plaastrid või -geel).

### Terviseandmed ja regulaarsed tervisekontrollid

Hormoonasendusravi kasutamine toob endaga kaasa riske, mida tuleb arvesse võtta enne [väljamõeldud nimetus]iga ravi alustamist või sellega jätkamist.

Enne hormoonasendusravi alustamist küsib arst teie ja teie perekonnas põetud haiguste kohta. Arst võib teid läbi vaadata. See võib hõlmata rindade kontrolli ja/või günekoloogilist läbivaatust.

Laske oma rindu regulaarselt kontrollida, nagu arst soovitab.

- **[väljamõeldud nimetus]i ei tohi kasutada, kui**

mõni alltoodud tingimus teie puhul kehtib. Kui te ei ole mõne alltoodud punkti suhtes kindel, pidage enne [väljamõeldud nimetus]i kasutamist nõu oma arstiga.

[väljamõeldud nimetus]i ei tohi kasutada, kui

- olete östradiooli või selle ravimi mis tahes muu koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline
- teil on praegu või on olnud rinnanäärmevähk või selle kahtlus
- teil on praegu või on olnud östrogeensõltuv vähk, näiteks endomeetriumi (emakalimaskesta) vähk või selle kahtlus
- teil on ebaselge põhjusega tupeverejooks
- teie emaka limaskest on liiga paks (endomeetriumi hüperplaasia) ja seda ei ole ravitud
- teil on praegu või on olnud verehüüve veenis (tromboos), näiteks jalgades (süvaveenitromboos) või kopsus (kopsuemboolia)

- teil on vere hüübimishäire (näiteks proteiin C, proteiin S-i või antitrombiini vaegus)
- teil on praegu või on hiljuti olnud haigusi, mis on põhjustatud trombidest arterites, nt südameinfarkt, insult või stenokardia
- teil on praegu või on olnud maksahaigus ja maksafunktsiooni analüüsid ei ole normaliseerunud
- teil on harvaesinev pärilik verehaigus porfüüria

Kui mõni ülalmainitud haigus tekib esimest korda [väljamõeldud nimetus]i kasutamisel, peatage kohe ravi ja pidage viivitamatult nõu oma arstiga.

- o **Millal on vajalik eriline ettevaatus [väljamõeldud nimetus]iga**

Enne ravi alustamist teatage oma arstile, kui teil on praegu või on olnud ükskõik milline järgmistest haigustest, kuna need võivad <väljamõeldud nimetus>iga ravimisel taastekkida või süveneda. Sellisel juhul peate sagedamini käima arsti juures tervisekontrollis:

- emaka silelihaskasvajad;
- endometriosis (emaka limaskesta esinemine väljaspool emakat) või varasem emaka limaskesta vohamine (endomeetriumi hüperplaasia);
- kõrgenenud risk verehüüvete tekkeks (vt „Trombid veenides (tromboos)“);
- östrogeensõltuva vähi suurenenud tekkerisk (näiteks kui emal, õel või vanaemal on olnud rinnanäärmevähk);
- kõrge vererõhk;
- maksahaigus, näiteks healoomuline maksakasvaja;
- suhkurtõbi;
- sapikivid;
- migreen või tugev peavalu;
- immuunsüsteemi haigus, mis mõjutab paljusid organeid kehas (süsteemne erütematoosne luupus, SEL);
- epilepsia;
- astma;
- kuulmekilet ja kuulmist kahjustav haigus (otoskleroos);
- väga kõrge rasvade (triglütseriidide) sisaldus veres;
- vedelikupeetus südame- või neeruprobleemide tõttu.

- o **Lõpetage [väljamõeldud nimetus]i kasutamine ja pöörduge viivitamatult arsti poole**

Kui täheldate hormoonasendusravi kasutamisel ükskõik millist alljärgnevatest seisunditest:

- mis tahes haigused, mis on loetletud lõigus „ÄRGE kasutage [väljamõeldud nimetus]i järgmistel juhtudel“;

- naha või silmavalgete kollasus (ikterus). See võib viidata maksahaigusele;
- märkimisväärne vererõhu tõus (sümptomiteks võivad olla peavalu, väsimus, pearinglus);
- migreenisarnased peavalud, mis esinevad esimest korda;
- kui rasestute;
- kui täheldate tromboosi sümptomeid, näiteks:
  - jalgade valulik turse ja punetus;
  - äkiline valu rindkeres;
  - hingamisraskus;

Lisateavet vt lõigust „Trombid veenides (tromboos)“



## **Hormoonasendusravi ja vähk**

Emaka limaskesta liigne paksenemine (endomeetriumi hüperplaasia) ja emaka limaskesta vähk (endomeetriumivähk)

Ainult östrogeenipõhine hormoonasendusravi suurendab emaka limaskesta liigse paksenemise (endomeetriumi hüperplaasia) ja emaka limaskesta vähi (endomeetriumivähi) riski.

[väljamõeldud nimetus]i kasutamisel kuni 4 nädala jooksul ei ole vaja seda progestageeniga täiendada. Kui [väljamõeldud nimetus]i kasutatakse aga soovituslikust pikema ajavahemiku jooksul, ei ole emaka limaskesta liigse paksenemise risk teada.

Kui täheldate verejooksu või määrivat veritsust või kui see verejooks jätkub ka pärast [väljamõeldud nimetus]i kasutamise lõpetamist, peaksite pöörduma arsti poole. See võib olla märk endomeetriumi paksenemisest.

## **Rinnanäärmevähk**

Olemasolevad andmed viitavad, et rinnanäärmevähi tekkeriski suurendab östrogeeni ja progestageeni kombinatsioon ja võimalik, et ka ainult östrogeenipõhine hormoonasendusravi. Täiendav risk sõltub hormoonasendusravi kestusest. Täiendav risk ilmneb mõne aasta jooksul. Mõne (kõige rohkem viie) aasta jooksul pärast ravi lõpetamist langeb see aga tavapärasele tasemele.

Eemaldatud emakaga naistel, kes saavad 5 aasta jooksul ainult östrogeeni sisaldavat hormoonasendusravi, suureneb rinnanäärmevähi tekkerisk vähesel määral või üldse mitte.

## **Võrdlus**

1000-st 50...79-aastasest hormoonasendusravi mittesaavast naisest diagnoositakse rinnanäärmevähk 5 aasta jooksul keskmiselt 9...17-l. 1000-st 50...79-aastasest naisest, kes saavad östrogeeni ja progestageeni sisaldavat hormoonasendusravi, diagnoositakse rinnanäärmevähk 5 aasta jooksul 13...23-l juhul (st 4...6 lisajuhtu).

Kontrollige rindu regulaarselt. Pöörduge arsti poole, kui märkate järgmisi muutusi:

- naha lohkuvajumine
- rinnanibu muutused
- nähtavad või tuntavad tükid

Samuti on teil soovitatav osaleda mammograafilistes sõeluuringutes, kui teile seda võimalust pakutakse. Mammograafilise sõeluuringu puhul tuleb röntgenülesvõtet tegevale meditsiiniõele/tervishoiutöötajale kindlasti öelda, et saate hormoonasendusravi, kuna see ravi võib suurendada rinnanäärmete tihedust ning seeläbi mõjutada mammogrammi tulemust. Rinnanäärme tiheduse suurenemise korral ei pruugi kõik tükid olla mammograafiaga avastatavad.

## **Munasarjavähk**

Munasarjavähki esineb harva – märksa harvemini kui rinnanäärmevähki. Ainult östrogeeni või östrogeeni ja progestageeni kombinatsiooni sisaldavate hormoonasendusravi on seostatud munasarjavähi tekkeriski vähese tõusuga.

Munasarjavähi tekkerisk sõltub vanusest. Näiteks 2000-st 50...54-aastasest hormoonasendusravi mittesaavast naisest ligikaudu kahel naisel diagnoositakse munasarjavähk 5 aasta jooksul. 2000-st naisest, kes on saanud hormoonasendusravi 5 aasta vältel, tekib munasarjavähk ligikaudu 3 juhul (st ligikaudu 1 lisajuht).

## **Hormoonasendusravi toime südamele ja vereringele**

### **Trombid veenides (tromboos)**

Hormoonasendusravi ajal, eriti esimesel raviaastal, suureneb risk verehüüvete tekkeks veenides ligikaudu 1,3...3 korda võrreldes hormoonasendusravi mittesaajatega.

Trombid võivad olla ohtlikud ja põhjustada kopsu liikumisel rindkerevalu, õhupuudustunnet, minestamist või isegi surma.

Trombi tekke tõenäosus suureneb vanusega ja järgmiste seisundite korral. Kui teil esineb ükskõik milline neist seisunditest, rääkige sellest oma arstile:

- te ei saa raske operatsiooni, vigastuse või haiguse tõttu pikka aega kõndida (vt ka lõik 3 „Kui vajate operatsiooni“);
- te olete tugevalt ülekaaluline ( $KMI > 30 \text{ kg/m}^2$ );
- teil on vere hüübimishäire, mida peab pikalt ravima tromboosivastase (nn verd vedeldava) ravimiga;
- kui teie lähisugulasel on olnud jalas, kopsus või mujal tromb;
- teil on süsteemne erütematoosne luupus (SEL);
- teil on vähk.

Tromboosi sümptomid on loetletud lõigus „Lõpetage [väljamõeldud nimetus]i“ kasutamine ja pöörduge viivitamatult arsti poole.

#### *Võrdlus*

50-ndates aastates naistel, kes ei saa hormoonasendusravi, tekib 5 aasta jooksul veenitromb 4...7 naisel 1000-st.

50-ndates aastates naistel, kes on üle 5 aasta saanud östrogeeni ja progestageeni sisaldavat hormoonasendusravi, esineb tromboosi 9...12 naisel 1000-st (st 5 lisajuhtu).

50-ndates aastates eemaldatud emakaga naisel, kes on üle 5 aasta saanud östrogeeni ja progestageeni sisaldavat hormoonasendusravi, esineb tromboosi 5...8 naisel 1000-st (st 1 lisajuht).

### **Südamehaigus (südameinfarkt)**

Hormoonasendusravi ei ennetata infarkti teket.

Üle 60-aastastel naistel, kes saavad hormoonasendusravi, on veidi suurem tõenäosus südamehaiguste tekkeks kui neil, kes ei saa hormoonasendusravi.

Südamehaiguse tekkerisk ei ole suurem naistel, kellel on emakas eemaldatud ja keda ravitakse ainult östrogeeniga.

### **Insult**

Hormoonasendusravi saajatel on insuldi tekkerisk ligikaudu 1,5 korda suurem kui hormoonasendusravimi mittesaajatel. Hormoonasendusraviga kaasuva insuldi lisajuhtumite arv suureneb koos vanusega.

#### *Võrdlus*

50-ndates aastates naistel, kes ei saa hormoonasendusravi, tekib 5 aasta jooksul tõenäoliselt insult keskmiselt 8 naisel 1000-st. 50-ndates aastates naistel, kes saavad hormoonasendusravi, tekib insult 5 aasta jooksul 11-l juhul 1000-st (st 3 lisajuhtu).

### **Muud seisundid**

Hormoonasendusravi ei hoia ära mälu halvenemist. On mõningaid andmeid selle kohta, et mälu halvenemise risk on suurem naistel, kes alustavad hormoonasendusravi pärast 65-ndat eluaastat. Pidage nõu oma arstiga.

### **Paiksed kõrvaltoimed**

Intravaginaalne aplikaator võib põhjustada kergelt paikset vigastust.

### **Lapsed ja noorukid**

[väljamõeldud nimetus]i ei tohi kasutada lastel ega noorukitel.

- **Muud ravimid ja [väljamõeldud nimetus]**

[väljamõeldud nimetus]i koostoimet teiste ravimitega ei ole uuritud.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete võtta/kasutada mis tahes muid ravimeid, sh käsimüügiravimeid, taimseid ravimeid või muid loodustooteid.

Mõned ravimid võivad mõjutada [väljamõeldud nimetus]i toimet. See võib põhjustada ebaregulaarset veritsust. See puudutab järgmisi ravimeid:

- epilepsiaravimid (nt barbituraadid, fenütoiin ja karbamasepiin)
- tuberkuloosiravimid (nt rifampitsiin ja rifabutiin)
- HIV-nakkuse ravimid (nt nevirapiin, efavirenz, nelfinaviir ja ritonaviir)
- naistepunaürti (*Hypericum perforatum*) sisaldavad taimsed ravimid

### **Laboratoorsed analüüsid**

Kui teile tuleb teha vereanalüüs, öelge oma arstile või laboritöötajatele, et kasutate [väljamõeldud nimetus]i, kuna see ravim võib mõne laboratoorse analüüsi tulemusi mõjutada.

- **Rasedus ja imetamine**

[väljamõeldud nimetus] on ette nähtud ainult menopausijärgses eas naistele. Rasestumise korral lõpetage [väljamõeldud nimetus]i kasutamine ja võtke ühendust oma arstiga. [väljamõeldud nimetus]i ei tohi kasutada imetamise ajal.

- **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Teadaolev toime puudub.

[väljamõeldud nimetus] sisaldab bensüülalkoholi ja tsetostearüülalkoholi

*[Montaviti toodete puhul tuleb selle asemel kasutada järgmist lauset]*

[väljamõeldud nimetus] sisaldab bensüülalkoholi, tsetüüllalkoholi ja propüleenglükooli

See ravim sisaldab [kogus mg-des] mg bensüülalkoholi ühe raviannuse kohta. Bensüülalkohol võib põhjustada kergelt paikset ärritust.

Tsetostearüülalkohol võib tekitada paikseid nahareaktsioone (nt kontaktdermatiiti).

*[Montaviti toodete puhul tuleb lisada järgmine lause]*

Ravim sisaldab [kogus mg-des] propüleenglükooli ühes annuses. Selles ravimis sisalduva propüleenglükooli toime võib olla sarnane alkoholi tarbimisega ja võib suurendada kõrvaltoimete riski. Propüleenglükool võib põhjustada nahaärritust.

- **Lõik 3: Kuidas [väljamõeldud nimetus]i kasutada**

*[Selle lõigu tekst tuleb asendada alltoodud tekstiga]*

Kasutage [väljamõeldud nimetus]i alati täpselt nii, nagu on kirjeldatud selles infolehes. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Arst kirjutab teile välja võimalikult väikese annuse, millega teie sümptomeid võimalikult lühikese aja jooksul ravida. Kui teile tundub, et see annus on liiga tugev või liiga nõrk, pidage nõu oma arstiga.

- [väljamõeldud nimetus]i kasutamist võib alustada ükskõik millisel teile sobival päeval.
- [väljamõeldud nimetus] on vaginaalne kreem.
- [väljamõeldud nimetus] tuleb tuppe kanda aplikaatoriga.
- Pärast iga kasutuskorda tuleb aplikaator sooja veega puhastada.
- Kui aplikaator on katki, ärge seda kasutage ja teatage sellest tootjale.
- Ärge kasutage [väljamõeldud nimetus]i vahetult enne suguühet ega libestina, et ennetada võimalikke kõrvaltoimeid partneril.
- Olge eriti ettevaatlik [väljamõeldud nimetus]i kasutamisel koos latekstoodetega (nt kondoomid, pessaarid), sest ravim sisaldab abiaineid (muud koostisained, eelkõige stearaadid), mis võivad vähendada nende toodete toimet ja muuta need seega vähem usaldusväärseks.
- Kui teie tupe limaskest on väga tundlik, olge aplikaatori tuppe sisestamisel ettevaatlik.

*Kui palju kasutada*

- Esimene ravinädal:  
Manustage 1 täidetud aplikaatori sisu (= 2 g kreemi) igal teisel päeval (jättes iga annuse vahele kaks päeva) enne magamaminekut.
- Teine kuni neljas ravinädal:  
Manustage 1 täidetud aplikaatori sisu (= 2 g kreemi) kaks korda nädalas (jättes iga annuse vahele 3 või 4 päeva) enne magamaminekut.

Ärge kasutage [väljamõeldud nimetus]i kauem kui 4 nädalat. Kui pärast ravikuuri lõppu jääb ravimit järele, ärge kasutage seda ära.

*[Sellesse lõiku lisatakse kreemi kasutamine aplikaatoriga. Lõigu 3 seda osa ei ole käesoleva menetluse käigus muudetud.]*

[...]

*[Pärast lõiku „Pärast kasutamist puhastage aplikaator“ tuleb lisada järgmine tekst]*

*Kui kaua tuleb [väljamõeldud nimetus]i kasutada?*

[väljamõeldud nimetus]i ei tohi kasutada kauem kui 4 nädalat.

Ei ole teada, kas pikaajaline ravi või korduvad ravikuurid põhjustavad endomeetriumi hüperplaasiat (emaka limaskesta vohamist) ja endomeetriumi vähki (emakalimaskesta vähki). Seetõttu ei soovitata ravimit kasutada kauem kui 4 nädalat. Kui tupeatroofia sümptomid püsivad ka 4 nädala möödumisel, tuleb kaaluda teisi ravivõimalusi. Pidage nõu oma arstiga.

Kui täheldate verejooksu või määrivat veritsust või kui see verejooks jätkub ka pärast [väljamõeldud nimetus]i kasutamise lõpetamist, peaksite pöörduma arsti poole. See võib olla märk endomeetriumi paksenemisest.

- **Kui te kasutate [väljamõeldud nimetus]i rohkem kui ette nähtud**

Kui te kasutate [väljamõeldud nimetus]i ühel korral liiga palju, võivad tekkida kõrvaltoimed, näiteks iiveldus. Pidage nõu arsti või apteekriga.

- **Kui te unustate [väljamõeldud nimetus]i kasutada**

Ärge kasutage [väljamõeldud nimetus]i kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral kasutamata. Jätkake raviga tavapärasel moel.

- **Kui te lõpetate [väljamõeldud nimetus]i kasutamise**

Arst selgitab teile ravi katkestamise tagajärgi ja millal ravi lõpetada. Arst arutab teiega ka teisi ravivõimalusi.

- **Kui vajate operatsiooni**

Kui teil seisab ees operatsioon, öelge kirurgile, et kasutate [väljamõeldud nimetus]i. Võib juhtuda, et peate [väljamõeldud nimetus]i kasutamise lõpetama (vt lõik 2, „Trombid veenides“).

- **Lõik 4: Võimalikud kõrvaltoimed**

[Selle lõigu tekst tuleb asendada alltoodud tekstiga]

**Järgmisi haigusi esineb hormoonasendusravi saavatel naistel sagedamini kui nendel naistel, kes ei saa hormoonasendusravi:**

- rinnanäärmevähk
- emaka limaskestast ebanormaalne vohamine või vähk (endomeetriumi hüperplaasia ja kartsinoom)
- munasarjavähk
- trombid teke jala- või kopsuveenides (venoosne tromboemboolia)
- südamehaigused
- insult
- võimalikud mäluhäired, kui hormoonasendusravi algab üle 65 aasta vanuses

Kõrvaltoimete kohta vt lisateavet lõigust 2.

Nagu kõik ravimid, võib ka [väljamõeldud nimetus] põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõrvaltoimete esinemissagedust kirjeldavad järgmised kategooriad.

Väga sage:	esineb rohkem kui 1 patsiendil 10-st
Sage:	esineb 1...10 patsiendil 100-st
Aeg-ajalt:	esineb 1...10 patsiendil 1000-st
Harv:	esineb 1...10 patsiendil 10 000-st
Väga harv:	esineb vähem kui 1 patsiendil 10 000-st
Teadmata:	esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

Aeg-ajalt: ajutine mõõdukas paikne ärritus (nt kihelus, põletustunne) ja kerge voolus.

Väga harv: allergilised reaktsioonid.

[Järgmist lauset tuleb muuta]

Teiste hormoonasendusravimite puhul on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest.

- Sapipõie haigus
- Mitmed nahahäired:
  - naha värvimuutus, eriti näo või kaela piirkonnas (nn „raseduslaigud“ e kloasmid)
  - valulikud erepunased nahakühmud (nodoosne erüteem)
  - rõngakujulise punetuse või haavanditega lööve (multiformne erüteem)

Sage

Depressioon, juuste väljalangemine, valu liigestes, krambid jalgades, ebanormaalne emaka verejooks, rindade valulikkus, rindade tundlikkus, rindade suurenemine, eritis rindadest, kaalutõus või -langus, rasvasisalduse (triglütseriidid) tõus veres

#### Aeg-ajalt

Vaginiit, sh suguelundite seeninfektsioon, libiido muutused, meeleoluhäired, pearinglus, peavalu, migreen, ärevus, kontaktläätsete talumatus, veenitromboos, iiveldus, puhitus, kõhuvalu, hirsutism, kihelus, lööve, turse

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma <arsti> <või> <,> <apteekri> <või meditsiiniõega>. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa)\* kaudu. Kõrvaltoimetest teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

[\*Trükitud materjali kohta lugege juhendit lisatud märkustega QRD malldokumendist.]

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsisemaks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, rääkige sellest oma arstile või apteekrile.