

III priedas

Tam tikrų preparato charakteristikų santraukos skyrių pataisos

Pastaba:

Šios atitinkamų preparato charakteristikų santraukos skyrių ir pakuotės lapelio pataisos buvo parengtos po kreipimosi procedūros.

Valstybių narių kompetentingos institucijos, bendradarbiaudamos su referencine valstybe nare, vėliau gali atitinkamai atnaujinti vaistinio preparato informaciją pagal Direktyvos 2001/83/EB III dalies 4 skyriaus reikalavimus.

A. Preparato charakteristikų santrauka

- **1. Vaistinio preparato pavadinimas**

[Stiprumas šiame skyriuje turėtų būti išreikštas mikrogramais/g

{([Sugalvotas] pavadinimas stiprumas (mikrogramais/g)¹ farmacinė forma}

[...]

- **4.1. Terapinės indikacijos**

[Visi sakiniai turėtų būti pašalinti iš šio skyriaus ir turėtų būti pridėta ši informacija]

Estrogenų trūkumo sukeltos pomenopauzinio amžiaus moterų makšties atrofijos simptomų gydymas.

Vyresnių kaip 65 metų moterų gydymo patirtis nedidelė.

- **4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas**

[Toliau pateiktas tekstas turėtų būti įterptas pakeičiant esamą šio skyriaus tekstą]

Pradedant ir tęsiant pomenopauzinių simptomų gydymą, reikia vartoti mažiausią veiksmingą vaistinio preparato dozę ir ją vartoti kuo trumpiau (taip pat žr. 4.4 skyrių).

Vartojimo būdas:

kremas vartoti į makštį

[sugalvotas pavadinimas] suleidžiamas į makštį aplikatoriumi.

Kaskart po naudojimo aplikatorių reikia išplauti šiltu vandeniu.

Gydymą galima pradėti bet kurią pacientei patogia dieną.

[sugalvotas pavadinimas] negalima vartoti prieš pat lytinę sueitį arba naudoti kaip lubrikantą, kad būtų išvengta galimo nepageidaujamo poveikio partneriui.

[sugalvotas pavadinimas] vartojant kartu su latekso gaminiiais (pvz., prezervatyvais, diafragmomis), tokių gaminių funkcionalumas gali sumažėti ir jie gali tapti ne tokiais patikimais, kadangi [sugalvotas pavadinimas] sudėtyje yra pagalbinių medžiagų (kitų sudedamųjų dalių, ypač stearatų).

Pradinė dozė: Vieno užpildyto aplikatoriaus dozė (= 2 g kremo) įstumama į makštį prieš miegą. Kremą reikia naudoti vieną savaitę, kas antrą dieną, t. y., kas 48 valandas.

Palaikomoji dozė iki 2–4 savaičių: Vieno užpildyto aplikatoriaus dozė (= 2 g kremo) įstumama į makštį prieš miegą du kartus per savaitę.

[sugalvotas pavadinimas] turi būti skiriamas tik vienam, iki 4 savaičių trukmės, gydymo laikotarpiui.

Ilgalaikio gydymo ir kartotinių gydymo kursų saugumas endometriumui nežinomas. Kadangi vartojant [sugalvotas pavadinimas] pasireiškia sisteminis šio vaistinio preparato poveikis, gydymo nerekomenduojama tęsti ilgiau kaip 4 savaites. Vartojant [sugalvotas pavadinimas] 4 savaites ar trumpiau, papildomai progestogeno skirti nereikia. Jeigu simptomai išlieka daugiau kaip 4 savaites, reikia įvertinti galimybę taikyti kitokį gydymą.

¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/compilation-quality-review-documents-decisions-stylistic-matters-product-information_en.pdf

Atsiradus netikėtam kraujavimui, gydymą [sugalvotas pavadinimas] reikia sustabdyti, kol nebus išaiškinta kraujavimo priežastis (žr. 4.4 skyrių apie saugumą endometriumi).

Pamiršus dozę, ją reikia vartoti kiek galima greičiau. Negalima vartoti dvigubos dozės.

Vyresnių kaip 65 metų moterų gydymo patirties yra nedaug.

Vaikų populiacija

[sugalvotas pavadinimas] nevertotinas vaikams ir paaugliams.

• 4.3 Kontraindikacijos

[Toliau pateiktas tekstas turėtų būti įterptas pakeičiant esamą šio skyriaus tekstą]

[sugalvotas pavadinimas] negalima vartoti šiais atvejais:

- nustatytas, praeityje išgydytas arba įtariamas krūties vėžys;
- nustatytas arba įtariamas nuo estrogenų priklausomas piktybinis navikas (pvz., gimdos gleivinės vėžys);
- esant neištirtam kraujavimui iš lyties organų;
- esant negydomai gimdos gleivinės hiperplazijai;
- anksčiau arba šiuo metu diagnozuota venų tromboembolija (giliųjų venų trombozė, plaučių embolija);
- žinomi trombofiliniai sutrikimai (pvz., baltymo C, baltymo S arba antitrombino stoka, žr. 4.4 skyrių);
- aktyvi arba neseniai persirgta arterijų tromboembolinė liga (pvz., krūtinės angina, miokardo infarktas);
- aktyvi arba buvusi kepenų liga, kol neatsistatė kepenų funkciją rodančių tyrimų rezultatai;
- padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje išvardyti pagalbinei medžiagai;
- porfirija.

• 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

[Toliau pateiktas tekstas turėtų būti įterptas pakeičiant esamą šio skyriaus tekstą]

Pakaitinę hormonų terapiją (PHT) galima taikyti gydant tik tuos pomenopauzinius simptomus, kurie neigiamai veikia gyvenimo kokybę. Visais atvejais bent kartą per metus reikia atidžiai įvertinti gydymo keliamą riziką ir teikiamą naudą, ir PHT tęsti tik kol nauda yra didesnė už riziką.

[Sugalvotas pavadinimas] neturėtų vartoti pacientės, kurioms taikoma sisteminė-PHT.

Gydant [sugalvotas pavadinimas] nustatyta padidėjusi estradiolio koncentracija kraujo plazmoje, viršijanti fiziologinę estradiolio koncentracijos pomenopauzinio amžiaus moters organizme ribą.

Todėl saugumo sumetimais maksimali gydymo trukmė apribojama 4 savaitėmis. Reikia įdėmiai stebėti, ar nepasireiškia galimas sisteminis poveikis.

Medicininė patikra ir tolesnis stebėjimas

Prieš pradėdant arba tęsiant hormonų terapiją reikia gauti pilną asmens ir šeimos anamnezę. Remiantis anamneze, kontraindikacijomis ir naudojimo įspėjimais reikia atlikti fizinį ištyrimą (įskaitant dubens ir krūtų). Gydomo metu rekomenduojama atlikti periodinį tolesnį stebėjimą, kurio dažnis ir pobūdis nustatomi konkrečiai moteriai. Moterims reikia nurodyti, apie kokius pakitimus krūtyse reikia pasakyti gydytojui arba slaugytojui. Tyrimus (įskaitant vaizdinius tyrimus atitinkamais prietaisais, pvz., mamografiją) reikia atlikti pagal tuo metu priimtinas atrenkamojo tikrinimo taisykles, pritaikytas klinikiniam konkretės moters poreikiams.

Priežiūros reikalaujančios būklės

Pacientę reikia atidžiai stebėti, jeigu bent viena iš toliau nurodytų būklių yra, buvo anksčiau ir (arba) pasunkėjo nėštumo arba ankstesnio gydymo hormonais laikotarpiu. Reikia atsižvelgti į tai, kad, taikant gydymą estrogenais, šios būklės gali atsinaujinti arba pasunkėti:

- lejomoma (gimdos fibroidai) arba endometrioze;
- tromboembolinių sutrikimų rizikos veiksniai (žr. toliau);
- nuo estrogeno priklausomų navikų rizikos veiksniai, pvz., 1-ojo laipsnio krūties vėžio paveldimumas;
- hipertenzija;
- kepenų veiklos sutrikimai (pvz., kepenų adenoma);
- cukrinis diabetas, esant kraujagyslių pažeidimui arba be jo;
- cholelitiazė;
- migrena arba (stiprus) galvos skausmas;
- sisteminė raudonoji vilkligė;
- praeityje diagnozuota endometriumo hiperplazija (žr. toliau);
- epilepsija;
- astma;
- otosklerozė.

Neatidėliotino gydymo nutraukimo priežastys

Gydymą reikia nutraukti atsiradus kontraindikacijų ir šiais atvejais:

- gelta arba kepenų funkcijos pablogėjimas;
- smarkiai padidėjus kraujospūdžiui;
- naujas staiga pasireiškiantis migreninio pobūdžio galvos skausmas;
- nėštumas.

Endometriumo hiperplazija ir karcinoma

Moterims, kurioms nepašalinta gimda, yra padidėjusi endometriumo hiperplazijos ir karcinomos rizika ilgesnį laiką vartojant tik estrogenus. Remiantis pranešimais, endometriumo vėžio rizika tik estrogeną vartojančioms moterims, palyginti su jų nevartojančiomis, padidėja nuo 2 iki 12 kartų ir priklauso nuo gydymo trukmės ir estrogenų dozės. Nutraukus gydymą rizika lieka padidėjusi dar ne mažiau nei 10 metų.

Rizikos įverčiai buvo apskaičiuoti remiantis sisteminė ekspozicija (PHT). [sugalvotas pavadinimas] ilgalaikio gydymo ir kartotinių gydymo kursų saugumas endometriumi nebuvo ištirtas klinikinių tyrimų metu ir todėl jis nėra nežinomas. Kadangi vartojant [sugalvotas pavadinimas] pasireiškia sisteminis šio vaisto poveikis, nerekomenduojamas ilgesnis nei maksimalus 4 savaičių gydymo laikotarpio gydymas (žr. 4.2 skyrių).

Bet kuriuo gydymo metu arba po gydymo atsiradus kraujavimui arba kraujingoms išskyroms iš lyties organų reikia nustatyti atsiradimo priežastį (pvz., atlikti endometriumo biopsiją), siekiant atmesti endometriumo piktybinių darinių galimybę.

Moteriai reikia patarti kreiptis į gydytoją, jeigu gydantis [sugalvotas pavadinimas] prasideda kraujavimas arba atsiranda kraujingų išskyrų.

Dėl stimuliacijos vienais estrogenais, likutiniai endometriožės židiniai gali virsti ikivėžinės formos dariniais. Todėl moterims, kurioms dėl endometriožės pašalinta gimda, šį preparatą reikia skirti atsargiai, ypač jei žinoma, kad yra likutiniai endometriožės židiniai.

Krūties vėžys

Bendri duomenys rodo padidėjusią krūties vėžio riziką moterims, vartojančioms estrogeno ir progestogeno derinį, todėl tokia rizika gali būti padidėjusi ir taikant vien estrogenų PHT (rizika priklauso nuo PHT trukmės).

Moterų sveikatos iniciatyvos (angl. *WHI*) tyrimas nenustatė padidėjusios krūties vėžio rizikos moterims, kurioms atlikta histerektomija ir kurioms taikoma vien estrogenų PHT. Stebėjimo tyrimais dažniausiai nustatytas tik nedidelis krūties vėžio diagnozės rizikos padidėjimas, kuris yra žymiai mažesnis nei estrogeno ir progestageno derinius vartojančių moterų.

Padidėjusi rizika pasireiškia vaistinius preparatus vartojant kelis metus, tačiau ji sumažėja iki pradinio lygio praėjus keliems (ne daugiau nei penkeriems) metams po gydymo nutraukimo.

Taikant PHT, ypač gydymą estrogeno ir progestageno deriniu, mamogramoje matomas didesnio tankio vaizdas, o tai gali apsunkinti galimybę radiologiniu tyrimu nustatyti krūties vėžį.

Kiaušidžių vėžys

Kiaušidžių vėžys nustatomas daug rečiau nei krūties vėžys.

Didelės metaanalizės epidemiologiniai duomenimis nustatyta padidėjusi rizika moterims, vartojančioms tik estrogeną arba estrogeno ir progestageno derinį PHT, kuri išryškėja per 5 metus nuo vartojimo ir laikui bėgant po gydymo nutraukimo sumažėja.

Tam tikri tyrimai, įskaitant WHI tyrimą, rodo, kad ilgalaikis PHT derinių taikymas gali kelti panašią arba kiek mažesnę riziką (žr. 4.8 skyrių).

Venų tromboembolija

PHT siejama su 1,3–3 kartus didesne venų tromboembolijos (VTE), t. y. giliųjų venų trombozės arba plaučių embolijos rizika. Tokio reiškinio tikimybė pirmaisiais PHT metais didesnė, nei vėlesniais.

Tromboembolinių būklių turinčių pacienčių rizika susirgti venų tromboze ir embolija yra didesnė, o PHT gali ją dar padidinti. Todėl taikyti PHT tokioms pacientėms negalima (žr. 4.3 skyrių).

Tarp bendrai pripažintų venų tromboembolijos rizikos veiksnių yra venų tromboembolijos rizikos veiksniai, estrogenų vartojimas, vyresnis amžius, sudėtinga chirurginė operacija, ilgalaikė imobilizacija, nutukimas ($KMI > 30 \text{ kg/m}^2$), nėštumas / pogimdyminis laikotarpis, sisteminė raudonoji vilkligė (SRV) ir vėžys. Vienareikšmės nuomonės apie galimą venų varikozės ryšį su venų tromboze ir embolija nėra.

Kaip ir visiems pacientams, kuriems atlikta chirurginė operacija, siekiant išvengti venų tromboembolijos, po chirurginės operacijos reikia imtis profilaktinių priemonių. Jei po pasirenkamos operacijos imobilizacija trunka ilgai, rekomenduojama nutraukti [sugalvotas pavadinimas] vartojimą. Jeigu moteris nesirgo venų tromboembolija, tačiau turi artimų giminių, sirgusių tromboze jauname amžiuje, kruopščiai įvertinus apribojimus galima pasiūlyti atlikti tikrinimą (tikrinimu nustatoma tik dalis trombofilinių defektų).

Jeigu nustatomas trombofilinis defektas, siejamas su trombozės atveju šeimos narių sveikatos istorijoje, arba jeigu tai yra svarbus defektas (pvz., antitrombino, baltymo S ar baltymo C trūkumas arba šių trūkumų derinys), taikyti PHT negalima.

Gydant moteris, kurioms jau taikomas ilgalaikis gydymas krešėjimą mažinančiais vaistinais preparatais, reikia atidžiai įvertinti PHT naudos ir rizikos santykį.

Jeigu pradėjus gydymą išsivysto venų tromboembolija, vaisto vartojimą reikia nutraukti. Pacientes reikia informuoti, kad pajutusios galimus tromboembolijos simptomus (pvz., skausmingą kojos patinimą, ūminį krūtinės skausmą, dispneją), jos turėtų nedelsdamos kreiptis į savo gydytoją.

Vainikinių arterijų liga (VAL)

Atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų duomenų, patvirtinančių apsaugą nuo miokardo infarkto moterims, sergančioms arba nesergančioms VAL, kurios vartojo kombinuotą estrogeno-progestageno ar tik estrogeno PHT, nėra.

Atlikus atsitiktinių imčių kontroliuojamus tyrimus, padidėjusios VAL rizikos moterims, kurioms buvo atlikta histerektomija ir taikomas gydymas vienais estrogenais, nenustatyta.

Išeminis insultas

Estrogenų ir progestagenų derinio arba tik estrogenų terapija siejama su iki 1,5 kartų didesne išeminio insulto rizika. Prasidėjus menopauzei santykinė rizika atsižvelgiant į amžių arba vartojimo trukmę nekinta. Tačiau kadangi pradinė insulto rizika yra glaudžiai susijusi su amžiumi, bendra insulto rizika moterims, kurioms taikoma PHT, su amžiumi didėja.

Kitos sąlygos

Nuo estrogenų organizme gali kauptis skysčiai, todėl pacientės, kurių sutrikusi širdies arba inkstų veikla, reikia atidžiai stebėti.

Moteris, jau serganti hipertrigliceridemija, reikia atidžiai stebėti estrogenų pakaitinės terapijos arba hormonų pakaitinės terapijos metu, nes gauta pranešimų apie tokios būklės estrogenus vartojančioms moterims retai pasitaikantį stiprų trigliceridų koncentracijos plazmoje padidėjimą, sukėlusį pankreatitą.

Estrogenai didina tiroksiną jungiančių globulinų (TJG) kiekį, todėl kraujyje padidėja bendras skydliaukės hormonų kiekis (matuojamas baltymais susijungusiu jodu (BSJ)), T4 koncentracija (nustatoma stulpelių chromatografijos būdu arba radioimuniniu tyrimu) arba T3 koncentracija (nustatoma radioimuniniu tyrimu). T3 sudėtinis pasisavinimas sumažėja ir atitinka padidėjusį TJG. Laisvojo T4 ir laisvojo T3 koncentracijos nepakinta. Serume gali padaugėti kitų jungiančiųjų baltymų, pvz., kortikoidus jungiančių globulinų (KJG) ir lytinius hormonus jungiančių globulinų (LHJG), todėl kraujyje gali atitinkamai padaugėti kortikosteroidų ir lytinių steroidų. Laisvųjų arba biologiškai aktyvių hormonų koncentracija nepakinta. Kitų kraujo plazmos baltymų (angiotenzino / renino substrato, alfa-1 antitripsino, ceruloplazmino) kiekis gali būti padidėjęs.

PHT kognityvinių funkcijų nepagerina. Atliekant WHI tyrimą nustatyta, kad galimos demencijos rizika moterims, kurios sudėtinis PHT preparatus arba PHT preparatus tik su estrogenais pradeda nuolat vartoti būdamos vyresnės nei 65 metų, yra didesnė.

Lokalūs nepageidaujami reiškiniai

Vartojimas į makštį gali sukelti nedidelę lokalią traumą, ypač moterims, turinčioms sunkią makšties atrofiją.

Pagalbinės medžiagos: benzilo alkoholis ir cetostearilo alkoholis

[Montavi vaistiniams preparatams vietoj aukščiau esančio sakinio turėtų būti naudojamas tik šis sakinys]

Pagalbinės medžiagos: benzilo alkoholis, cetostearilo alkoholis ir propilenglikolis

Vienoje šio vaisto dozėje yra [kiekis mg] benzilo alkoholio. Benzilo alkoholis gali sukelti lengvą vietinį sudirginimą.

Šio vaisto sudėtyje yra cetostearilo alkoholio, kuris gali sukelti vietinių odos reakcijų (pvz., kontaktinį dermatitą).

[Montavit vaistiniams preparatams turėtų būti papildomai nurodyta čia]

Vienoje šio vaisto dozėje yra [kiekis mg] propilenglikolio.

- **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

[Toliau pateiktas tekstas turėtų būti įterptas pakeičiant esamą šio skyriaus tekstą]

[sugalvotas pavadinimas] sąveikos su kitais vaistiniais preparatais tyrimų neatlikta.

Tačiau estrogenų metabolizmą gali paspartinti tuo pat metu vartojamos, vaistus metabolizuojančius fermentus (ypač citochromo P450 fermentus) sužadinančios medžiagos, pvz., vaistiniai preparatai nuo traukulių (pvz., fenobarbitalis, fenitoinas, karbamazepinas) ir priešinfekciniai vaistai (pvz., rifampicinas, rifabutinas, nevirapinas, efavirenzas).

Žinoma, kad ritonaviras ir nelfinaviras yra stiprūs inhibitoriai, tačiau vartojami kartu su steroidiniais hormonais jie veikia skatinamai. Vaistažolių preparatai, kuriuose yra jonažolės (lot. *Hypericum perforatum*) gali skatinti estrogenų metabolizmą.

Kliniškai dėl padidėjusio estrogenų metabolizmo gali sumažėti poveikis ir pakisti kraujavimo iš gimdos pobūdis.

Vartojant per makštį, išvengiama pirmojo prasiskverbimo į kepenis, todėl fermentų induktoriai į makštį naudojamiems estrogenams gali turėti mažiau įtakos nei geriamiesiems hormonams.

- **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

[Toliau pateiktas tekstas turėtų būti įterptas į šį skyrių, o esamas tekstas turėtų būti ištrintas]

Nėštumas

[sugalvotas pavadinimas] neskirtas naudoti nėštumo laikotarpiu. Jeigu gydymasi [sugalvotas pavadinimas] pacientė pastoja, gydymą reikia nedelsiant nutraukti. Daugumos ligi šiol atliktų

epidemiologinių tyrimų, susijusių su netyčia vaisiui padarytu poveikiu estrogenais, rezultatai neparodė jokio teratogeninio poveikio ar toksinio poveikio vaisiui.

Žindymas

[sugalvotas pavadinimas] nevartotinas žindymo laikotarpiu.

- **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

[Toliau pateiktas tekstas turėtų būti įterptas į šį skyrių, o esamas tekstas turėtų būti ištrintas]

[sugalvotas pavadinimas] poveikis budrumui ar koordinacijai mažai tikėtinas.

- **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

[Toliau pateiktas tekstas turėtų būti įterptas į šį skyrių, o esamas tekstas turėtų būti ištrintas]

Patirtis vaistui esant rinkoje

Gauta pranešimų apie šiuos su [sugalvotas pavadinimas] susijusius nepageidaujamus reiškinius:

Organų sistemos klasė (MedDRA)	Nedažni ($\geq 1/1000$ iki $< 1/100$)	Labai reti ($< 1/10\ 000$)
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Laikinas silpnas vietinis sudirginimas (pvz., niežėjimas, deginimo pojūtis) Negausios išskyros	Odos padidėjusio jautrumo reakcija (alerginė kontaktinė egzema)

Toliau nurodytos nepageidaujamos reakcijos siejamos su per burną ir (arba) per odą vartotų estrogenų terapija (šios klasės vaistams būdingas poveikis).

Organų sistemų klasė	Dažnos $\geq 1/100$ iki $< 1/10$ (nuo $\geq 1\%$ iki $< 10\%$)	Nedažnos Nuo $> 1/1000$ iki $< 1/100$ (nuo $> 0,1\%$ iki $< 1\%$)
Infekcijos ir infestacijos		Vaginitas, įskaitant makšties kandidamikozę
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas
Psichikos sutrikimai	Depresija	Lytinio potraukio pokyčiai, nuotaikos sutrikimai
Nervų sistemos sutrikimai		Galvos sukimasis, galvos skausmas, migrena, nerimas
Akių sutrikimai		Kontaktinių lęšių netoleravimas
Kraujagyslių sutrikimai		Venų trombozė, plaučių embolija

Virškinimo trakto sutrikimai		Pykinimas, pilvo pūtimas, pilvo skausmas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		Tulžies pūslės liga
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija	Chloazma (melazma), hirsutizmas, niežulys, išbėrimas
Skeleto, raumenų, jungiamojo audinio ir kaulų sutrikimai	Artralgija, kojų mėšlungis	
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Patologinis kraujavimas iš gimdos (kraujavimas arba kraujingos išskyros tarp mėnesinių), krūčių skausmas, krūčių jautrumas, krūčių padidėjimas, išskyros iš krūčių, leukorėja	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Edema
Tyrimai	Svorio pokyčiai (padidėjimas arba sumažėjimas), padidėjęs trigliceridų kiekis	

Kita rizika

Kitos nepageidaujamos reakcijos buvo nustatytos taikant gydymą estrogenų / progestagenais.

- Odos ir poodinio audinio sutrikimai: daugiaformė raudonė, mazginė eritema, kraujagyslinė purpura.
- Demencijos tikimybė vyresniame nei 65 metų amžiuje (žr. 4.4 skyrių).
- Tulžies pūslės liga.

Krūties vėžio rizika

- Moterims, kurios sudėtinius estrogeno ir progestageno preparatus vartoja daugiau kaip 5 metus, kyla iki 2 kartų didesnė krūties vėžio rizika.
- Padidėjusi rizika pacientėms, kurioms taikomas gydymas vienais estrogenais, yra gerokai mažesnė, nei nustatyta moterims, kurios vartoja estrogeno ir progestageno derinius.
- Rizikos lygis priklauso nuo vartojimo trukmės (žr. 4.4 skyrių).
- Toliau pateikiami didžiausio atsiktinių imčių placebo kontroliuojamo tyrimo (WHI tyrimo) ir didžiausio epidemiologinio tyrimo (milijono moterų tyrimo, angl. *MWS*) rezultatai.

Milijono moterų tyrimas. Apskaičiuotoji papildoma krūties vėžio rizika po 5 metų vartojimo

Amžiaus intervalas (metai)	Papildomi atvejai 1000 PHT preparatų vartotojų per 5 metų laikotarpį	Rizikos santykis [#]	Papildomų atvejų 1000 moterų, vartojančių PHT preparatus, skaičius per 5 metų laikotarpį (PI 95 %)
PHT vienais estrogenais			
50–65	9–12	1,2	1–2 (0–3)
Estrogenų ir progestogenų derinys			
50–65	9–12	1,7	6 (5–7)
* Paimta iš pradinio išsivysčiusių šalių sergamumo lygio. # Bendrasis rizikos rodiklis. Rizikos santykis nėra pastovus – ilgėjant vartojimo trukmei, jis didės. Pastaba: Kadangi skaičiavimui naudotas krūtų vėžio dažnis ES šalyse skiriasi, atitinkamai kinta ir papildomų atvejų skaičius.			

JAV WHI tyrimai. Papildoma krūties vėžio rizika po 5 vartojimo metų

Amžiaus intervalas (metai)	Atvejų skaičius 1000 moterų placebo grupėje per 5 metų laikotarpį	Rizikos santykis ir 95 % PI	Papildomų atvejų 1000 moterų, vartojančių PHT preparatus, skaičius per 5 metų laikotarpį (PI 95 %)
Tik KKE estrogenai			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	–4 (–6–0)*
KKE+MPA estrogenai ir progestagenai #			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)
* Su gimdos neturinčiomis moterimis atliktas WHI tyrimas padidėjusi krūties vėžio rizika nenustatyta. * Į analizę įtraukus tik tas moteris, kurioms iki tyrimo PHT nebuvo taikoma, pirmus 5 gydymo metus krūties vėžio rizika nebuvo padidėjusi; po 5 metų šioms moterims kylanti krūties vėžio rizika buvo didesnė, nei PHT preparatais negydytoms moterims.			

Endometriumo hiperplazija ir karcinoma

Moterys po menopauzės, turinčios gimdą

Endometriumo vėžio rizika yra maždaug 5 iš 1000 moterų, turinčių gimdą ir negaunančių PHT. Priklausomai nuo vartojimo tik estrogenais trukmės ir estrogeno dozės, endometriumo vėžio rizikos padidėjimas epidemiologijos tyrimuose skyrėsi nuo 5 iki 55 papildomų atvejų, diagnozuotų kiekvienam 1000 moterų nuo 50 iki 65 metų.

Kiaušidžių vėžys

PHT vienais estrogenais ir estrogeno ir progestageno derinio vartojimas siejamas su šiek tiek padidėjusia kiaušidžių vėžio rizika (žr. 4.4 skyrių).

52 epidemiologinių tyrimų metaanalizė nustatyta padidėjusi kiaušidžių vėžio rizika moterims, šiuo metu vartojančioms PHT, palyginti su moterimis, kurios niekada nevartojo PHT (RR 1,43, 95 % PI 1,31–1,56). 50–54 metų moterims 5 metų PHT vartojimas sukelia apie 1 papildomą atvejį 2000-iai vartotojų. Per 5 metus kiaušidžių vėžys bus diagnozuotas vidutiniškai 2 iš 2000 50–54 metų moterų, nevartojančių PHT.

Venų embolijos ir trombozės rizika

PHT susieta su 1,3–3 kartus didesne santykine venų trombozės ir embolijos išsivystymo rizika, pvz, giliųjų venų trombozės arba plaučių embolijos rizika. Tokių sutrikimų tikimybė labiau tikėtina per pirmuosius PHT vartojimo metus (žr. 4.4 skyrių). Pateikiami WHI tyrimų rezultatai.

WHI tyrimai. Papildoma venų tromboembolijos rizika per 5 vartojimo metus

Amžiaus intervalas (metai)	Atvejų skaičius 1000 moterų placebo grupė per 5 metų laikotarpį	Rizikos santykis ir 95 % PI	Papildomi atvejai 1000 vartotojų
Tik geriamieji estrogenai*			
50-79	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (3-10)
Geriamųjų estrogenų ir progestogenų derinys			
50-79	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)
* Tyrimas su moterimis, kurioms pašalinta gimda			

Vainikinių arterijų ligos rizika

Vyresnėms nei 60 metų amžiaus moterims, vartojančioms kombinuotuosius estrogenų ir progestogenų PHT preparatus, išeminės širdies ligos rizika nežymiai padidėjusi (žr. 4.4 skyrių).

Išeminio insulto rizika

Gydymas vienais estrogenais ir estrogeno ir progestogeno deriniais siejama su iki 1,5 karto didesne santykinė išeminio insulto rizika. Vartojant PHT, hemoraginio insulto rizika nepadidėja.

Ši santykinė rizika nesusijusi su amžiumi arba vartojimo trukme, tačiau kadangi pradinė rizika labai priklauso nuo amžiaus, bendroji insulto rizika moterims, vartojančioms PHT preparatus, su amžiumi didėja; žr. 4.4 skyrių.

Jungtiniai WHI tyrimų rezultatai. Papildoma išeminio insulto* rizika per 5 vartojimo metus

Amžiaus intervalas (metai)	Atvejų skaičius 1000 moterų placebo grupėje 5 metai	Rizikos santykis ir 95 % PI	Papildomų atvejų 1000 moterų skaičius per 5 metų laikotarpį
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)
* Išeminio insulto ir hemoraginio insulto atvejai neatskirti			

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos. Tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede* nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

[*Nuorodas dėl spausdintos dokumento versijos žiūrėkite QRD šablone su komentarais.]

- **4.9 Perdozavimas**

[Toliau pateiktas tekstas turėtų būti įterptas į šį skyrių. Bet kuris esamas skyrius turėtų būti ištrintas.]

Atsitiktinai arba tikslingai pavartojus didelį [sugalvotas pavadinimas] kiekį, gali pasireikšti nepageidaujamas poveikis, pvz., virškinimo trakto negalavimai, pykinimas ir kt. Gydymas yra simptominis.

- **5.1 Farmakodinaminės savybės**

[...]

[Toliau pateiktas tekstas turėtų būti įterptas į šį skyrių.]

Veiklioji medžiaga, sintetinis 17β-estradiolis, yra cheminiu ir biologiniu požiūriu identiška endogeniniam žmogaus estradioliui.

Vartojamas į makštį, estrogenas palengvina makšties atrofijos simptomus, išskylančius dėl estrogeno trūkumo moterims po menopauzės.

Makšties simptomai palengvėjo per pirmąsias 4 gydymo savaites.

- **5.2 Farmakokinetinės savybės**

[Toliau pateiktas tekstas turėtų būti įterptas į šį skyrių. Bet kuris esamas skyrius turėtų būti ištrintas.]

Vartojamas į makštį, estradiolis absorbuojamas iš makšties epitelio ir patenka kraujotaką tokios koncentracijos, kuri laikinai viršija pomenopauzinę ribą.

Po vienos [sugalvotas pavadinimas] 2 g dozės (atitinkančios 200 μg E2) nustatytos šios vertės: $AUC_{0-36} = 1285,2 \text{ pg/ml} \cdot \text{h}$ ir $C_{\max} = 103,5 \text{ pg/ml}$. E2 pusėjimo trukmės, kuri tarp pavienių pacienčių labai skyrėsi, geometrinis vidurkis buvo 5,05 val.

Keturių savaitių kartotinių dozių tyrime vidutinė estradiolio koncentracija serume pradiniame ir mažiausiuose (maždaug po 36 valandų po paskutinio tiriamojo vaisto vartojimo) buvo atitinkamai 6,4 pg/ml ir 15,1 μg/ml. Šiame tyrime C_{\max} lygis nebuvo matuojamas.

Estradiolis greitai metabolizuojamas kepenyse ir žarnyne į estroną, ir po to į estriolį. Estradiolis virsta estrioliu negrįžtamai. Daugiau kaip 95 % estriolio išsiskiria su šlapimu, didžiausia dalis susijungia su gliukurono rūgštimi.

- **5.3 Iki klinikinių saugumo tyrimų duomenys**

[Toliau pateiktas tekstas turėtų būti įterptas į šį skyrių. Bet kuris esamas skyrius turėtų būti ištrintas.]

17β estradiolis – gerai žinoma medžiaga. Iki klinikiniai tyrimai neparodė klinikiniam saugumui svarbių duomenų, papildančių kituose šios PCS skyriuose pateiktus duomenis.

B. Ženklinimas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

{POBŪDIS/TIPAS}

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

{(Sugalvotas)pavadinimas stiprumas (mikrogramais/g) farmacinė forma}

{Veiklioji (-sios) medžiaga (-os)}

[...]

Tekstas ant išorinės pakuotės

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

[Žemiau esantis tekstas turėtų būti įterptas į šio skyriaus langelį]

Vartokite ne ilgiau kaip 4 savaites.

[...]

Tekstas ant vidinės pakuotės

5. KITA

[Žemiau esantis tekstas turėtų būti įterptas į šio skyriaus langelį]

Vartokite ne ilgiau kaip 4 savaites.

C. Pakuotės lapelis

- **1 skyrius. Kas yra [sugalvotas pavadinimas] ir kam jis vartojamas**

[Toliau pateiktas tekstas turėtų būti įterptas į šį skyrių]

[sugalvotas pavadinimas] priskiriamas prie vaistų grupės, vadinamos vietinio poveikio pakaitine hormonų terapija (PHT).

Jis skiriamas makštyje pasireiškiantiems menopauzės simptomams, pvz., sausumui arba sudirginimui, mažinti. Medicinoje tai vadinama makšties atrofija. Ją sukelia estrogenų koncentracijos Jūsų kūne sumažėjimas. Tai nutinka natūraliai po menopauzės.

[sugalvotas pavadinimas] pakeičia estrogeną, kuris paprastai gaminamas moterų kiaušidėse. Jis įstumiamas į makštį, todėl hormonai išskiriami būtent ten, kur jų reikia. Tai gali palengvinti nemalonius makšties pojūčius.

- **2 skyrius. Kas žinotina prieš vartojant [sugalvotas pavadinimas]**

[Dabartinis tekstas turėtų būti ištrintas iš šio skyriaus ir pakeistas toliau pateiktu tekstu]

Gydant [sugalvotas pavadinimas] nustatyta padidėjusi estradiolio koncentracija kraujo plazmoje, viršijanti fiziologinę estradiolio koncentracijos pomenopauzinio amžiaus moters organizme ribą. Todėl, saugumo sumetimais, [sugalvotas pavadinimas] reikia vartoti ne ilgiau kaip 4 savaites.

[sugalvotas pavadinimas] negalima vartoti vartojant kitų PHT vaistų, pvz., estrogenų tablečių, pleistru arba gelio karščio bangoms gydyti ar osteoporozei išvengti.

Sveikatos istorija ir nuolatiniai sveikatos patikrinimai

PHT vartojimas kelia riziką, į kurią reikia atsižvelgti apsisprendžiant, ar pradėti vartoti [sugalvotas pavadinimas], arba sprendžiant ar jį vartoti toliau.

Prieš pradėdant PHT, gydytojas jums užduos klausimų apie Jūsų ir Jūsų šeimos narių sveikatos istoriją. Gali būti, kad gydytojas nuspręs Jums skirti medicininę patikrą. Gydytojas gali tirti jūsų krūtis ir (arba), prireikus, atlikti vidaus organų patikrą.

Reguliariai tirkitės krūtis, kaip patarė gydytojas.

- **[sugalvotas pavadinimas] vartoti negalima**

jei kuris nors iš šių punktų jums tinka. Jei nesate tikri dėl nė vieno iš žemiau pateiktų punktų, prieš vartodami [sugalvotas pavadinimas] pasitarkite su gydytoju.

[sugalvotas pavadinimas] vartoti negalima, jeigu:

- yra alergija (padidėjęs jautrumas) estradioliui arba bet kuriai pagalbinei [sugalvotas pavadinimas] medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje „Kita informacija“);
- sergate arba esate sirgusi krūties vėžiu arba jeigu įtariama, kad juo sergate;
- sergate arba esate sirgusi nuo estrogenų priklausomu vėžiu, pvz., gimdos gleivinės (endometriumo) vėžiu, arba jeigu įtariame, kad juo sergate;
- dėl nepaaiškinamų priežasčių kraujuojate iš makšties;
- Jūsų gimdos gleivinė pernelyg išvešėjusi (endometriumo hiperplazija) ir ši būklė negydoma;

- šiuo metu arba praeityje venoje buvo susiformavęs trombas (trombozė), pvz., kojose (giliųjų venų trombozė) arba plaučiuose (plaučių embolija);
- turite kraujo krešėjimo sutrikimų (pvz., C baltymo, S baltymo arba antitrombino stoka);
- turite arba neseniai turėjote kraujo krešulių arterijose sukeltą ligą, pvz., širdies infarktą, insultą arba krūtinės anginą;
- sergate arba esate sirgusi kepenų liga ir Jūsų kepenų funkciją rodančių tyrimų rezultatai neatsistatė;
- turite retą kraujo sutrikimą, vadinamą porfirija, kuris perduodamas šeimoje (paveldimas).

Jeigu kuris nors iš minėtų sveikatos sutrikimų pirmą kartą pasireiškė vartojant [sugalvotas pavadinimas], gydymą reikia iš karto nutraukti ir nedelsiant kreiptis į savo gydytoją.

- o **Kada imtis specialių atsargumo priemonių vartojant [sugalvotas pavadinimas]**

Prieš pradėdami gydymą, pasakykite gydytojui, jei turite ar kada nors patyrėte kurį nors iš išvardytų sutrikimų, nes gydymo <sugalvotas pavadinimas> metu jie gali atsinaujinti arba pablogėti. Apžiūrai dažniau turėtumėte kreiptis į gydytoją, jeigu Jums yra:

- gimdos miomų;
- gimdos gleivinės išvešėjimas už gimdos ribų (endometriozė) arba praeityje smarkiai išvešėjusi gimdos gleivinė (gimdos gleivinės hiperplazija);
- padidėjusi trombų formavimosi rizika (žr. skyriuje „Trombų susidarymas venose (trombozė)“);
- padidėjusi nuo estrogenų priklausomo vėžio išsivystymo rizika (pvz., jeigu mama, sesuo arba senelė sirgo krūties vėžiu);
- padidėjęs kraujospūdis;
- sutrikusi kepenų veikla, pvz., gerybinis kepenų navikas;
- diabetas;
- tulžies akmenys;
- migrena arba stiprūs galvos skausmai;
- imuninės sistemos liga, kuri pažeidžia daugelį organų (sisteminė raudonoji vilkligė, SRV);
- epilepsija;
- astma;
- ausų būgnelių arba klausos liga (otosklerozė);
- labai padidėjusi kraujo riebalų (trigliceridų) koncentracija;
- dėl širdies ar inkstų veiklos sutrikimų organizme kaupiasi skysčiai;

- o **Nustokite vartoti [sugalvotas pavadinimas] ir nedelsiant kreipkitės į gydytoją**

Jeigu vartojant PHT, pastebėtumėte bent vieną iš šių reiškinių:

- bent vieną iš skyriuje „[sugalvotas pavadinimas] vartoti negalima“ nurodytų sveikatos sutrikimų;
- odos arba akių baltymų pageltimą (gelta). Tai gali būti kepenų ligos požymiai;

- smarkų kraujospūdžio padidėjimą (galimi simptomai: galvos skausmas, nuovargis, galvos sukimasis);
- migreninį galvos skausmą, kuris pasireiškia pirmą kartą;
- jeigu pastojote;
- jeigu pastebėtumėte trombų požymių, pvz.:
 - skausmingą kojų patinimą ir raudonį;
 - staigų krūtinės skausmą;
 - dusulį.

Daugiau informacijos rasite skyriuje „Trombų susidarymas venose (trombozė)“

PHT ir vėžys

Smarkiai išvešėjusi gimdos gleivinė (gimdos gleivinės hiperplazija) ir gimdos gleivinės vėžys (endometriumo vėžys)

Vartojant tik estrogenų PHT padidės smarkiai išvešėjusios gimdos gleivinės (gimdos gleivinės hiperplazija) ir gimdos gleivinės vėžio (endometriumo vėžys) rizika.

Vartojant [sugalvotas pavadinimas] 4 savaites ar trumpiau, papildomai progestogeno vartoti nereikia. Tačiau vartojant [sugalvotas pavadinimas] ilgiau nei rekomenduojama, gimdos gleivinės išsiskyrimo rizika nežinoma.

Jei kraujuojate arba yra kraujingų išskyrių (tepliojimas), arba jei šie kraujavimai tęsiasi nustojus vartoti [sugalvotas pavadinimas], turėtumėte susitarti dėl apsilankymo pas gydytoją. Tai gali būti išvešėjusios gimdos gleivinės požymis.

Krūties vėžys

Duomenys rodo, kad vartojant estrogeno ir progestogeno derinį, ir galbūt ir tik estrogeno PHT, padidėja krūties vėžio rizika. Papildoma rizika priklauso nuo to, kaip ilgai vartojate PHT. Papildoma rizika išryškėja per kelerius metus. Tačiau nutraukus gydymą, per keletą metų (ne daugiau kaip 5 metus) ši rizika sumažėja iki įprasto lygio.

Moterims, kurių gimda pašalinta ir kurioms 5 metus taikoma PHT vienais estrogenais, krūties vėžio rizika nepadidėjo arba padidėjo labai nedaug.

Palyginimas

50–79 metų amžiaus moterims, nevartojančioms PHT preparatų, krūties vėžys per 5 metų laikotarpį bus nustatytas vidutiniškai 9–17 moterų iš 1000. 50–79 metų amžiaus moterims, vartojančioms PHT estrogenų ir progestogenų 5 metus, tokių atvejų pasitaikys 13–23 moterų iš 1000 (t. y., 4–6 atvejais daugiau).

Reguliariai tikrinkite krūtis. Apsilankykite pas gydytoją, jeigu pastebėtumėte šiuos pokyčius:

- įdubimus odoje;
- spenelio pokyčius;
- guzelius, kuriuos galima pamatyti arba užčiuopti.

Be to, Jums rekomenduojama prisijungti prie mamografijos patikros programų, kai Jums jos bus pasiūlytos. Dėl mamografinės patikros svarbu informuoti slaugytoją / sveikatos priežiūros specialistą, kuris atlieka rentgenologinį tyrimą, kad naudojate PHT, nes šis vaistas gali padidinti jūsų krūtų audinio tankį, o tai gali paveikti mamografijos rezultatą. Kai padidėja krūtų tankis, mamografija gali aptikti ne visus guzelius.

Kiaušidžių vėžys

Kiaušidžių vėžys nustatomas daug rečiau nei krūties vėžys. Ilgalaikis PHT vartojimas vienais estrogenais ir sudėtiniais estrogeno ir progesterono preparatais siejamas su šiek tiek padidėjusia kiaušidžių vėžio rizika.

Kiaušidžių vėžio rizika priklauso nuo amžiaus. Pavyzdžiui, per 5 metus kiaušidžių vėžys bus diagnozuotas vidutiniškai 2 iš 2000 50–54 metų moterų, nevarojančių PHT. Tarp moterų, kurioms PHT buvo taikoma 5 metus, bus nustatyti apie 3 kiaušidžių vėžio atvejai 1000 vartotojų (t. y. ne daugiau kaip 1 papildomas atvejis).

PHT poveikis širdžiai ir kraujotakai

Trombų susidarymas venose (trombozė)

Kraujo krešulių venose susidarymo rizika PHT preparatus vartojančioms moterims, palyginti su jų nevarojančiomis, padidėja apie 1,3–3 kartus, ypač pirmaisiais vartojimo metais.

Kraujo krešuliai gali būti susiję su rimtomis problemomis ir toks krešulys, patekęs į plaučius, gali sukelti krūtinės skausmą, dusulį, nualpimą arba net mirtį.

Krešulių susidarymo venose rizika didėja su amžiumi ir jeigu turite toliau išvardytą rizikos veiksnių. Pasakykite gydytojui, jeigu šios aplinkybės jums aktualios:

- jūs negalite vaikščioti ilgą laiką dėl atliktos didelės operacijos, sužeidimo arba ligos (taip pat žr. 3 skyrių, „Jeigu Jums reikia atlikti operaciją“);
- turite didelį antsvorį (KMI >30 kg/m²);
- jeigu turite kraujo krešėjimo sutrikimą, kurį reikia ilgai gydyti vaistais, neleidžiančiais kraujui krešėti;
- bent vienam iš artimų jūsų giminaičių buvo diagnozuotas trombas kojoje, plaučiuose arba kituose organuose;
- sergate sisteminė raudonąja vilklige (SRV);
- sergate vėžiu;

Krešulio susidarymo požymius žr. skyriuje „Nustokite naudoti [sugalvotas pavadinimas] ir nedelsdama kreipkitės į gydytoją“.

Palyginimas

Per 5 metų laikotarpį venų trombai turėtų susidaryti vidutiniškai 4–7 iš 1000 į 6-ą dešimtį įžengusių moterų, kurios nevarvoja PHT preparatų.

Tarp moterų, įžengusių į 6-ą dešimtmetį, kurios daugiau kaip 5 metus vartojo estrogeno ir progesterono PHT preparatus, bus nustatyta 9–12 atvejų 1000 vartotojų (t. y. papildomi 5 atvejai).

50–60 metų amžiaus moterims, kurioms pašalinta gimda ir vartojusioms tik PHT estrogenų 5 metus, tokių atvejų pasitaikys 5–8 moterims iš 1000 (t. y., 1 atveju daugiau).

Širdies liga (širdies smūgis)

Duomenų, kurie patvirtintų, kad PHT padės išvengti širdies smūgio, nėra.

Vyresnėms nei 60 metų moterims, kurios vartoja sudėtinius estrogeno ir progestageno PHT preparatus, rizika susirgti širdies liga yra šiek tiek didesnė, nei toms, kurios nevartoja jokių PHT preparatų.

Moterims, kurioms pašalinta gimda ir kurioms taikomas tik estrogenų gydymas, širdies ligos išsivystymo rizika nepadidėjusi.

Insultas

Insulto rizika PHT preparatus vartojančioms moterims, palyginti su jų nevartojančiomis, yra 1,5 kartų didesnė. Su PHT susijusių papildomų insulto atvejų skaičius didės su amžiumi.

Palyginimas

Tikėtina, kad 50–60 metų amžiaus moterims, kurioms netaikoma PHT, per 5 metų laikotarpį insultas ištiks vidutiniškai 8 moteris iš 1000. Per 5 metus tarp moterų, įžengusių į 6-ą dešimtmetį, kurios vartoja PHT preparatus, turėtų būti nustatyta vidutiniškai 11 insulto atvejų 1000 vartotojų (t. Y., 3 papildomi atvejai).

Kitos sąlygos

PHT nepadės išsaugoti atminties. Yra duomenų, kurie patvirtina, kad moterims, kurioms PHT pradėta taikyti sulaukus daugiau kaip 65 metų, atminties praradimo rizika yra didesnė. Patarimo kreipkitės į savo gydytoją.

Vietiniai nepageidaujami reiškiniai

Vartojimas į makštį gali sukelti nedidelę vietinę traumą.

Vaikams ir paaugliams

[sugalvotas pavadinimas] nevartotinas vaikams ir paaugliams.

○ **Kiti vaistai ir [sugalvotas pavadinimas]**

[sugalvotas pavadinimas] sąveikos su kitais vaistiniais preparatais tyrimų neatlikta.

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant vaistus, įsigytus be recepto, augalinius vaistus ar kitus natūralius produktus, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Kai kurie vaistai gali sutrikdyti [sugalvotas pavadinimas] poveikį. Tai gali sukelti nereguliarų kraujavimą. Tai taikoma šiems vaistams:

- vaistai nuo epilepsijos (pvz., barbitūratai, fenitoinas ir karbamazepinas);
- vaistai nuo tuberkuliozės (pvz., rifampicinas ir rifabutinas);
- vaistai ŽIV infekcijai gydyti (pvz., nevirapinas, efavirenzas, nelfinaviras ir ritonaviras);
- vaistažolių preparatai, kuriuose yra jonažolės (lot. *Hypericum perforatum*).

Laboratoriniai tyrimai

Jei jums reikia atlikti kraujo tyrimą, pasakykite gydytojui arba laboratorijos personalui, kad vartojate [sugalvotas pavadinimas], nes šis vaistas gali paveikti kai kurių laboratorinių tyrimų rezultatus.

○ **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

[sugalvotas pavadinimas] skirtas tik pomenopauzinio amžiaus moterims. Jeigu pastojote, nustokite vartoti [sugalvotas pavadinimas] ir kreipkitės į savo gydytoją. [sugalvotas pavadinimas] nevartotinas žindymo metu.

○ **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Poveikis nežinomas.

[sugalvotas pavadinimas] pagalbinės medžiagos: benzilo alkoholis ir cetostearilo alkoholis

[Montavit vaistams vietoj aukščiau esančio sakinio turėtų būti naudojamas šis sakinys]

[sugalvotas pavadinimas] pagalbinės medžiagos: benzilo alkoholis, cetilo alkoholis ir propilenglikolis

Vienoje šio vaisto dozėje yra [kiekis mg] benzilo alkoholio. Benzilo alkoholis gali sukelti lengvą vietinį sudirginimą.

Cetostearilo alkoholis gali sukelti vietinių odos reakcijų (pvz., kontaktinį dermatitą).

[Montavit vaistams turėtų būti pridedamas šis sakinys]

Vienoje šio vaisto dozėje yra [kiekis mg] propilenglikolio. Šiame vaiste esantis propilenglikolis gali turėti tą patį poveikį, kaip alkoholio gėrimas, ir didina šalutinio poveikio tikimybę. Propilenglikolis gali sukelti odos sudirginimą.

• **3 skyrius. Kaip vartoti [sugalvotas pavadinimas]**

[Toliau pateiktas tekstas turėtų būti įterptas į šį skyrių, o esamas tekstas turėtų būti ištrintas]

[sugalvotas pavadinimas] visada vartokite tiksliai pagal šio lapelio instrukcijas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Gydytojas sieks skirti mažiausią dozę, kad Jūsų simptomo gydymas būtų kuo trumpesnis. Pasitarkite su gydytoju, jei manote, kad ši dozė yra veikia per stipriai arba per silpnai.

- Galite pradėti gydytis [sugalvotas pavadinimas] bet kurią Jums tinkamą dieną.
- [sugalvotas pavadinimas] – tai kremas skirtas vartoti į makštį.
- [sugalvotas pavadinimas] įstumiamas į makštį aplikatoriumi.
- Kaskart po naudojimo aplikatorių reikia išplauti šiltu vandeniu.

- Jeigu aplikatoriaus sugadintas, jo negalima naudoti ir apie tai reikia pranešti gamintojui.
- [sugalvotas pavadinimas] negalima vartoti prieš pat lytinę sueitį arba naudoti kaip lubrikantą, kad būtų išvengta galimo šalutinio poveikio partneriui.
- [sugalvotas pavadinimas] vartojant kartu su latekso gaminiais (pvz., prezervatyvais, diafragmomis), reikia imtis ypatingų atsargumo priemonių, nes šio vaisto sudėtyje yra pagalbinių medžiagų (kitų sudedamųjų dalių, ypač stearatų), kurios gali sumažinti tokių gaminių funkcionalumą ir taip padaryti juos ne tokius patikimus.
- Jeigu makšties oda yra labai lengvai pažeidžiama, reikia stengtis aplikatorių į makštį įkišti labai atsargiai.

Kiek naudoti

- Pirmąją gydymo savaitę:
Prieš einant miegoti, į makštį reikia suleisti 1 užpildyto aplikatoriaus turinį (= 2 g kremo) kas antrą dieną (palikite dvi dienas tarp kiekvienos dozės);
- Antrąją gydymo savaitę:
Prieš einant miegoti, į makštį reikia suleisti 1 užpildyto aplikatoriaus turinį (= 2 g kremo) du kartus per savaitę (palikite 3 ar 4 dienas tarp kiekvienos dozės);

Nevartokite [sugalvotas pavadinimas] ilgiau kaip 4 savaites. Užbaigus gydymo kursą, vaisto likučių vartoti negalima.

[Šiame skyriuje įterpiamas kremo su aplikatoriumi naudojimas. Ši 3 skyriaus dalis nebuvo pakeista šios procedūros metu]

[...]

[Šis tekstas turėtų būti įterptas po skyriaus „Aplikatoriaus valymas po naudojimo“]

Kiek laiko tęsti gydymą [sugalvotas pavadinimas]?

[sugalvotas pavadinimas] negalima vartoti ilgiau kaip 4 savaites.

Nežinoma, ar ilgalaikis gydymas ir pakartotinis gydymo kursas nesukels gimdos gleivinės išvešėjimo (gimdos gleivinės hiperplazijos) ir gimdos vėžio (endometriumo vėžio). Todėl nerekomenduojama tęsti gydymo ilgiau nei 4 savaites. Jeigu makšties atrofijos simptomai išlieka daugiau kaip 4 savaites, reikia įvertinti galimybę taikyti kitokį gydymą. Pasitarkite su savo gydytoju.

Jei kraujuojate arba yra kraujingų išskyrių (tepliojimas), arba jei šie kraujavimai tęsiasi nustojus vartoti [sugalvotas pavadinimas], turėtumėte susitarti dėl apsilankymo pas gydytoją. Tai gali būti išvešėjusios gimdos gleivinės požymis.

- **Pavartojus per didelę [sugalvotas pavadinimas] dozę**

Pavartojus per didelę [sugalvotas pavadinimas] dozę per vieną kartą, gali pasireikšti šalutiniai reiškiniai pvz., pykinimas. Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

- **Pamiršus pavartoti [sugalvotas pavadinimas]**

Negalima vartoti dvigubos [sugalvotas pavadinimas] dozės norint kompensuoti praleistą vieną dozę. Tęskite gydymą, kaip įprastai.

- **Nustojus vartoti [sugalvotas pavadinimas]**

Jūsų gydytojas paaiškins jums apie gydymo nutraukimo poveikį ir kada nutraukti gydymą. Taip pat jis aptars su jumis kitas gydymo galimybes.

- **Jeigu Jums reikia atlikti operaciją**

Jeigu Jums reikia atlikti operaciją, pasakykite chirurgui, kad vartojate [sugalvotas pavadinimas]. Jums gali tekti nutraukti [sugalvotas pavadinimas] vartojimą (žr. 2 skyrių, „Kraujo krešuliai venoje“).

- **4 skyrius. Galimas šalutinis poveikis**

[Toliau pateiktas tekstas turėtų būti įterptas į šį skyrių, o esamas tekstas turėtų būti ištrintas]

Moterims, vartojančioms PHT vaistus, dažniau nustatomos šios ligos, palyginti su PHT nevartojančiomis moterimis:

- krūties vėžys;
- nenormalus gimdos gleivinės augimas ar vėžys (endometriumo hiperplazija ir karcinoma);
- kiaušidžių vėžys;
- trombai kojų arba plaučių venose (venų tromboembolija);
- širdies liga;
- insultas;
- galimas atminties praradimas, jeigu PHT pradedama vartoti kai pacientėms yra daugiau kaip 65 metai.

Daugiau informacijos apie šiuos šalutinius reiškinius rasite 2 skyriuje.

[sugalvotas pavadinimas], kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Šalutinių reiškinių suskirstymas į toliau nurodytas kategorijas, parodo jų dažnį.

Labai dažni:	daugiau nei 1 iš 10 gydomų pacienčių
Dažni:	1–10 gydytų pacienčių iš 100
Nedažni:	1–10 gydytų pacienčių iš 1 000
Reti:	1–10 gydytų pacientų iš 10 000
Labai reti:	mažiau nei 1 iš 10 000 gydomų pacienčių
Dažnis nežinomas:	negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis

Nedažni: laikinas nestiprus vietinis sudirginimas (pvz., niežėjimas, deginimo pojūtis) ir negausios išskyros.

Labai reti: alerginės reakcijos.

[Šis sakinytis turėtų būti pakeistas]

Vartojant kitus PHT buvo nustatyti šie šalutiniai poveikiai:

- tulžies pūslės liga;
- įvairūs odos sutrikimai: odos spalvos pakitimai, ypač ant veido arba kaklo – vadinamosios nėštumo dėmės (rudmė);
- skausmingi rausvi odos mazgeliai (mazginė eritema);
- išbėrimas su židiniu paraudimu arba žaizdelėmis (daugiaformė raudonė).

Dažni

Depresija, plaukų slinkimas, sąnarių skausmas, kojų mėšlungis, patologinis kraujavimas iš gimdos, krūtų skausmas, krūtų jautrumas, krūtų padidėjimas, išskyros iš krūtų, kūno masės padidėjimas arba sumažėjimas, riebalų (trigliceridų) kiekio kraujyje padidėjimas

Nedažni

Vaginitas, įskaitant lyties organų infekciją, sukeltą grybelių; lytinio potraukio pokyčiai; nuotaikos sutrikimai; galvos svaigimas; galvos skausmas; migrena; nerimas; kontaktinių lęšių netoleravimas, kraujo krešuliai venoje (trombozė); pykinimas; pilvo pūtimas; pilvo skausmas; padidėjęs plaukuotumas; niežėjimas; bėrimas; tinimas

Jeigu Jums pasireiškė šalutinis poveikis, pasitarkite su gydytoju <arba gydytoju> <,> <vaistininku> <arba slaugytoja>. Tai apima bet kokią galimą šalutinį poveikį, nenurodytą šiame lapelyje. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede* nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

[*Nuorodas dėl spausdintos dokumento versijos žiūrėkite QRD šablone su komentarais.]

Jeigu pasireiškė stiprus šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.