

III lisa

Ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehtede asjakohaste lõikude muudatused

Märkus

Ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehtede asjakohaseid lõike muudetakse esildismenetluse tulemuste põhjal.

Liikmesriikide pädevad asutused võivad koos viiteliikmesriigiga ravimiteavet seejärel uuendada, nagu asjakohane, direktiivi 2001/83/EÜ III jaotise 4. peatükis sätestatud menetluse kohaselt.

A osa. 0,01 massi- % östradioli sisaldavad toopilised ravimid (vt I lisa)

[Olemasolevat ravimiteavet muudetakse (teksti lisatakse, muudetakse või kustutatakse), et see vastaks alljärgnevale kokkulepitud sõnastusele.]

I. Ravimi omaduste kokkuvõte

Lõik 4.1 Näidustused

[Näidustus kustutatakse ja asendatakse järgmisega.]

Östrogeenivaegusest tingitud tupeatroofia ravi menopausijärgses eas naistel.

Lõik 4.2 Annustamine ja manustamisviis

[Lõigu olemasolev tekst asendatakse järgmisega.]

Menopausijärgsete sümptomite ravi alustamiseks ja jätkamiseks tuleb kasutada väikseimat efektiivset annust lühima võimaliku aja jooksul (vt ka lõik 4.4).

Manustamisviis: vaginaalne kreem

[Väljamõeldud nimetus] tuleb manustada aplikaatoriga.

Ühe täidetud aplikaatori annus (= 2 g kreemi) sisestatakse enne magamaminekut. Esimesel ravinädalal tuleb [väljamõeldud nimetus] kasutada üle päeva, st iga 48 tunni järel, ja seejärel kaks korda nädalas (säilitusannus). Pärast iga kasutuskorda tuleb aplikaatorit pesta sooja veega.

Ravi tohib alustada mis tahes sobival päeval.

Ravi maksimaalne kestus on 4 nädalat.

Pikaaegse ravi ja korduvate ravikuuride ohutus emaka limaskestale on teadmata. Arvestades, et [väljamõeldud nimetus] ravi ajal tekib süsteemne ekspositsioon, ei ole pikaaegne ravi üle 4 nädala soovitatav. Kui sümptomid püsivad 4 nädala järel, tuleb kaaluda teisi ravivõimalusi.

Ootamatu verejooksu tekkimisel tuleb [väljamõeldud nimetus] ravi katkestada, kuni verejooksu põhjus on selgunud (ohutus emaka limaskestale: vt lõik 4.4).

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

Üle 65-aastaste naiste ravimise kogemus on piiratud.

Lõik 4.3 Vastunäidustused

[Lõigu olemasolev tekst asendatakse järgmisega.]

[Väljamõeldud nimetus] ei tohi kasutada järgmiste haiguste korral:

- Teadaolev, ravitud kahtlustatav rinnanäärmevähk;
- teadaolev või kahtlustatav östrogeensõltuv halvaloomuline kasvaja (nt endomeetriumi vähk);
- teadmata põhjusega genitaalne verejooks;
- ravimata endomeetriumi hüperplaasia;
- trombemboolia või selle esinemine anamneesis (süvaveenitromboos, kopsuemboolia);
- teadaolevad trombofiilsed häired (nt proteiin C, proteiin S või antitrombiini vaegus, vt lõik 4.4);
- äge või hiljutine arteriaalne trombemboolne seisund (nt stenokardia, müokardiinfarkt);
- äge maksahaigus või maksahaigus anamneesis, kuni maksafunktsiooni analüüsid ei ole normaliseerunud;
- teadaolev ülitundlikkus toimeaine või ravimi mis tahes abiainete suhtes;
- porfüüria.

Lõik 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

[Lõigu kogu praegune tekst kustutatakse ja asendatakse järgmisega.]

Hormoonasendusravi tohib menopausijärgsete sümptomite raviks alustada ainult juhul, kui need halvendavad elukvaliteeti. Kõigil juhtudel tuleb vähemalt üks kord aastas hoolikalt kaaluda kasulikkuse ja riski suhet ning jätkata hormoonasendusravi ainult niikaua, kuni kasulikkus on suurem kui riskid.

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

[Väljamõeldud nimetus] ravi ajal võib pärast ravimi iga manustamiskorda menopausijärgses eas naistel östradiooli kontsentratsioon plasmas ajutiselt tõusta üle füsioloogilise vahemiku.

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

Arstlik läbivaatus / jälgimine

Enne hormoonravi alustamist või muutmist tuleb võtta patsiendi ja tema perekonna põhjalik anamnees. Selle ja vastunäidustuste ning kasutushoiatuste põhjal tuleb teha füüsiline läbivaatus (sh vaagen ja rinnad). Ravi ajal on soovitatav teha perioodiliselt, individuaalselt kohandatud ajavahemike järel patsienti uuesti kontrollida. Naisi tuleb nõustada, mis muutustest rinnas tuleb teatada arstile või meditsiiniõele. Tehtavad uuringud, sh asjakohased piltuuringud (nt mammograafia) tuleb teha tavakohaseid sõeluuringu nõudeid järgides ja vastavalt patsiendi kliinilisele vajadusele.

[Väljamõeldud nimetus] farmakokineetilise profiili järgi imendub östradiool ravi ajal süsteemselt kontsentratsioonides, mis ajutiselt ületavad menopausijärgseid kontsentratsioone (vt lõik 5.2). Ravim on hormoonasendusravim ja seepärast tuleb arvestada järgmist.

Jälgimist vajavad seisundid

Patsienti tuleb hoolikalt jälgida, kui tal on või on olnud üks järgmistest haigustest ja/või need on raseduse või varasema hormoonravi ajal ägenenud. Arvestada tuleb, et need seisundid võivad östrogeenravi ajal taastekkida või ägeneda, eelkõige järgmised seisundid:

- leiomüoom (emaka fibroidid) või endometrioos;
- trombemboolia riskitegurid (vt allpool);
- östrogeensõltuvate kasvajate riskitegurid, nt rinnanäärmevähk 1. astme sugulasel;
- hüpertensioon;
- maksahaigused (nt maksa adenoom);
- diabeet koos vaskulaarse haaratusega või ilma;
- kolelitiaas;
- migreen või (tugev) peavalu;
- süsteemne erütematoosne luupus;
- varasem endomeetriumi hüperplaasia (vt allpool);
- epilepsia;
- astma;
- otoskleroos.

[Väljamõeldud nimetus] ravi ajal võib pärast ravimi iga manustamiskorda menopausijärgses eas naistel östradiooli kontsentratsioon plasmas ajutiselt tõusta üle füsioloogilise vahemiku. Seetõttu on ravi maksimaalne kestus ohutuse kaalutlustel 4 nädalat. Võimalike süsteemsete nähtude suhtes tuleb olla tähelepanelik.

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

Ravi kohese lõpetamise põhjused

Ravi tuleb lõpetada vastunäidustuse tekkimisel ja järgmistel juhtudel:

- ikterus või maksafunktsiooni halvenemine;
- vererõhu oluline tõus;
- migreenisarnase peavalu tekkimine;
- rasedus.

Endomeetriumi hüperplaasia ja kartsinoom

Enne [väljamõeldud nimetus] ravi alustamist tuleb endomeetriumi hüperstimulatsiooni/halvaloomulisuse välistamiseks eriti põhjalikult uurida intaktse emakaga naisi, kellel on teadmata põhjusega ebanormaalne verejooks või kes on varem saanud östrogeenravi.

Intaktse emakaga naistel on endomeetriumi hüperplaasia ja kartsinoomi risk suurem juhul, kui pikka aega manustatakse ainult östrogeeni. Ainult süsteemset östrogeeniravi saavatel naistel on endomeetriumi risk teadaolevalt 2...12 korda suurem kui seda ravi mittesaavatel naistel, olenevalt ravi kestusest ja östrogeeni annusest. Pärast ravi lõpetamist püsib suurem risk vähemalt 10 aastat.

Toopiliselt tuppe manustatava östrogeeni pikaajalise (üle aasta) või korduva kasutuse ohutus emaka limaskestale ei ole teada. Seega tuleb enne [väljamõeldud nimetus] 4-nädalase ravikuuri kordamist ravi üle vaadata ja arvestada endomeetriumi hüperplaasia või kartsinoomi sümptomeid.

Kui ravi ajal tekib verejooks või määrimine, tuleb kindlaks teha selle põhjus; vajaduse korral tuleb halvaloomulisuse välistamiseks teha ka endomeetriumi biopsia.

Naistele tuleb selgitada, et nad pöörduks oma arsti poole, kui [väljamõeldud nimetus] ravi ajal tekib verejooks või määrimine.

Ainult östrogeeni kasutamine võib põhjustada endometrioosi residuaalsetes kolletes premaliigseid või maliigseid muutusi. Seega peab olema ettevaatlik, kui ravimit kasutatakse naistel, kellel on endometrioosi tõttu emakas eemaldatud, eriti kui patsiendil on teadaolevaid residuaalseid endometrioosi koldeid.

Riskihinnangud põhinevad süsteemsel ekspositsioonil (hormoonasendusravil) ja toopilise ravi korral ei ole risk teada.

Rinnanäärmevähk

Üldise tõendusmaterjali alusel on östrogeen-progestiini kombineeritud ravi ning võimalik, et ka ainult östrogeen-hormoonasendusravi saavatel naistel rinnaäärmevähi suurenenud tekkerisk, mis sõltub hormoonasendusravi kestusest.

WHI (*Women's Health Initiative*) uuring ei suurenenud rinnaäärmevähi risk hüsterektomeeritud naistel, kes kasutasid hormoonasendusraviks ainult östrogeeni. Jälgimisuuringutes on teatatud rinnaäärmevähi diagnoosimise riski väikesest tõusust, mis on oluliselt väiksem kui östrogeeni ja progestageeni kombinatsioonide korral.

Lisanduv risk ilmneb mõneaastase kasutuse jooksul, aga see väheneb mõne (kõige rohkem 5) aasta jooksul pärast ravi lõpetamist normaalsele tasemele.

Rinnaäärmevähi riski ja toopilise vaginaalse östrogeenravi seos ei ole kindel.

Hormoonasendusravi, eriti östrogeeni ja progestageeni kombinatsiooniga toimuv ravi suurendab mammogrammil kudede tihedust, mis võib takistada rinnaäärmevähi radioloogilist avastamist.

Riskihinnangud põhinevad süsteemsel ekspositsioonil (hormoonasendusravil) ja toopilise ravi korral ei ole risk teada.

Munasarjavähk

Munasarjavähk esineb palju harvem kui rinnaäärmevähk. Pikaajalist (vähemalt 5...10 aastat) ainult östrogeeni sisaldavate hormoonasendusravimite kasutust on seostatud munasarjavähi riski väikese suurenemisega. Mõni, sh WHI uuring viitab, et kombineeritud hormoonasendusravimite pikaajalise kasutusega võib kaasneda sarnane või veidi väiksem risk (vt lõik 4.8).

Munasarjavähi riski ja toopilise vaginaalse östrogeenravi seos ei ole kindel.

Riskihinnangud põhinevad süsteemsel ekspositsioonil (hormoonasendusravi) ja toopilise ravi korral ei ole risk teada.

Venoosne trombemboolia

Hormoonasendusravi seostatakse venoosse trombemboolia (süvaveenitromboos või kopsuemboolia) tekke 1,3...3-kordse riskiga. Trombemboolia tekib tõenäolisemalt hormoonasendusravi esimese aasta jooksul.

Teadaolevate trombofiilsete seisunditega patsientidel on venoosse trombemboolia risk tavalisest suurem ja hormoonasendusravi võib seda riski suurendada. Seega on hormoonasendusravi nendel patsientidel vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Venoosse trombemboolia tavalised riskitegurid on östrogeenide kasutamine, kõrgem iga, suur kirurgiline operatsioon, pikaajaline immobiliseeriv rasvumus ($KMI > 30 \text{ kg/m}^2$), rasedus / sünnitusjärgne periood, süsteemne erütematoosne luupus ja vähk. Varikoosete veenide võimaliku rolli kohta venoosse trombemboolia korral on vastuolulisi arvamusi.

Venoosse trombemboolia ja toopilise vaginaalse östrogeenravi seos ei ole kindel.

Nagu kõigi operatsioonijärgsete patsientide korral, tuleb pärast operatsiooni kaaluda venoosse trombemboolia ennetamiseks profülaktiliste meetmete kasutamist. Kui plaanilisele operatsioonile järgneb pikk liikumatuse periood, on soovitatav hormoonasendusravi 4...6

nädalat enne operatsiooni ajutiselt peatada. Ravi tohib uuesti alustada alles siis, kui patsient on uuesti täiesti liikuv.

Naistele, kelle anamneesis puudub varasem venoosne trombemboolia, aga kelle esimese ringi sugulasel on varases nooruses esinenud trombe, võib pakkuda sõeluuringut, kui patsiendile on selle piiranguid põhjalikult selgitatud (sõeluuringul saab tuvastada ainult osa trombofiilsetest häiretest).

Kui leitav trombofiilne häire on ilmnenud pereliikmetel tromboosina või see on raske (nt antitrombiini, proteiin S-i või proteiin C vaegus või häirete kombinatsioon), on hormoonasendusravi vastunäidustatud.

Pikaajalisel antikoagulantravil olevatel naistel tuleb hormoonasendusravi kasulikkust ja riski hoolikalt hinnata.

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

Riskihinnangud põhinevad süsteemsel ekspositsioonil (hormoonasendusravi) ja toopilise ravi korral ei ole risk teada.

Südamepärgarteritõbi

Randomiseeritud kontrollitud uuringutest ei ole andmeid müokardiinfarkti vastase kaitse kohta olemasoleva südamepärgarteritõvega või ilma selleta patsientidel, kes said kas kombineeritud östrogeeni ja progestageeni või ainult östrogeeni.

Randomiseeritud kontrollitud uuringute andmete põhjal ei ole südamepärgarteritõve risk ainult östrogeeniga ravitavatel naistel tavalisest suurem.

Riskihinnangud põhinevad süsteemsel ekspositsioonil (hormoonasendusravi) ja toopilise ravi korral ei ole risk teada.

Isheemiline insult

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

Isheemilise insuldi ja toopilise vaginaalse östrogeenravi seos ei ole kindel.

Riskihinnangud põhinevad süsteemsel ekspositsioonil (hormoonasendusravi) ja toopilise ravi korral ei ole risk teada.

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 olulist suurenemisest, mis on põhjustanud pankreatiiti.

Eelneva hüpertriglütserideemia ja väikese annusega toopilise vaginaalse östrogeenravi seos ei ole teada.

Östrogeenid suurendavad türoksiidi siduva globuliini (TBG) kontsentratsiooni, mis omakorda suurendab kilpnäärmehormoonide summaarset kontsentratsiooni veres (mõõdetuna valguga seotud joodi (PBI) järgi), samuti T_4 (mõõdetuna kolonn- või radioimmuunanalüüsiga) või T_3 (mõõdetuna radioimmuunanalüüsiga) kontsentratsiooni veres. T_3 neeldumine väheneb, mis on seotud TBG suurema kontsentratsiooniga. Vaba T_4 ja T_3 kontsentratsioon ei muutu. Suurenenud võivad olla ka teiste siduvate proteiinide kontsentratsioon seerumis, näiteks kortikoidi siduva globuliini (CBG) ja suguhormoone siduva globuliini (SHBG) kontsentratsioon, mis omakorda suurendavad vastavalt kortikosteroidide ja suguhormoonide kontsentratsiooni veres. Vabade või bioloogiliselt aktiivsete hormoonide kontsentratsioon ei muutu. Suurenenud võivad ka teiste proteiinide (angiotensinogeeni/reniini substraat, alfa-1-antitrüpsiin, tseruloplasmiin) plasmakontsentratsioon.

Hormoonasendusravi ei paranda kognitiivset funktsiooni. WHI uuringust on andmeid, et võimaliku dementsuse risk suureneb naistel, kes alustavad kombineeritud või ainult östrogeeniga hormoonasendusravi üle 65 aasta vanuses.

Pärast hormoonide (mida sisaldab ka ravim [väljamõeldud nimetus]) kasutamist võib harva esineda healoomulisi ja veelgi harvem halvaloomulisi maksakasvajaid, mis põhjustavad üksikjuhtudel kuni eluohtlikke kõhuõõnesiseid verejookse. Tugevate ülakõhukaebuste, suurenenud maksa või kõhuõõnesise verejooksu nähtude korral tuleb diferentsiaaldiagnostikas kaaluda ka maksakasvajat.

Märkus

Intravaginaalne aplikaator võib tekitada väikese kohaliku trauma, eelkõige raske tupeatroofiaga naistel.

[Väljamõeldud nimetus] ei tohi kasutada vahetult enne suguühet ega libestina, et ennetada võimalikke kõrvaltoimeid partneril.

[Väljamõeldud nimetus] kasutamine koos latekstoodetega (nt kondoomid, pessaarid) võib vähendada nende toodete toimivust, sest [väljamõeldud nimetus] sisaldab abiaineid (eriti stearaate).

Tsetüülstearüülalkohol võib põhjustada lokaalset nahaärritust (nt kontaktdermatiit).

Lõik 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

[Lõigu kogu praegune tekst kustutatakse ja asendatakse järgmisega.]

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

Östrogeenide metabolism võib siiski kiirenedada, kui samal ajal kasutatakse aineid, mis teadaolevalt indutseerivad ravimit metaboliseerivaid ensüüme, eelkõige tsütokroom P450 ensüüme, nt antikonvulsandid (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. Östrogeenide metabolismi võivad indutseerida taimsed ravimid, mis sisaldavad liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*).

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

Lõik 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

[Lõigu olemasolev tekst asendatakse järgmisega.]

Rasedus

[Väljamõeldud nimetus] kasutamine ei ole raseduse ajal näidustatud. Kui patsient rasestub [väljamõeldud nimetus] ravi ajal, tuleb ravi otsekohe lõpetada. Enamik epidemioloogilisi uuringuid, mis on seotud tahtmatu östrogeenide kasutamisega raseduse ajal, ei ole näidanud teratogeenset ega fetotoksilist toimet lootele.

Imetamine

Ravimit [väljamõeldud nimetus] ei tohi kasutada imetamise ajal.

Lõik 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

[Lõigu olemasolev tekst asendatakse järgmisega.]

Ravim [väljamõeldud nimetus] tõenäoliselt ei mõjuta tähelepanelikkust ega koordinatsiooni.

Lõik 4.8 Kõrvaltoimed

[Lõigu olemasolev tekst asendatakse järgmisega.]

Turuletulekujärgne kogemus

[Väljamõeldud nimetus] seoses on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest.

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

Suukaudse ja/või transdermaalse östrogeenraviga on seotud järgmised kõrvaltoimed (klassi toimed).

Organsüsteemi klass	Sage $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$ ($\geq 1\%$ ja $< 10\%$)	Aeg-ajalt $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ ja $< 1\%$)
Infektsioonid ja infestatsioonid		Vaginiit, sh vaginaalne kandidiaas
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus
Psühhiaatrilised häired	Depressioon	Libiido muutused, meeleoluhäired
Närvisüsteemi häired		Peapööritus, peavalu, migreen, ärevus
Silma kahjustused		Kontaktläätsede talumatus
Vaskulaarsed häired		Veenitromboos, kopsuemboolia
Seedetrakti häired		Iiveldus, gaaside kogunemine, kõhuvalu
Maksa ja sapiteede häired		Sapipõie haigused
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia	Kloasm/melasm, hirsutism, kihelus, lööve
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused	Artralgiad, jalakrambid	

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Ebanormaalne emakaverejooks (vaheveritsus/määrimine), rindade valulikkus, tundlikkus ja suurenemine, eritis rinnast, valgevoolus	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Turse
Uuringud	Kehakaalu muutus (suurenemine või vähenemine), triglütseriidisisalduse suurenemine	

Rinnanäärmevähi risk

Riskihinnangud põhinevad süsteemsel ekspositsioonil ja toopilise ravi korral ei ole risk teada.

- Naistel, kes kasutavad kombineeritud östrogeen-progestiini ravi kauem kui 5 aastat, on teatatud rinnanäärmevähi riski kuni 2-kordsest suurenemisest.
- Risk suureneb tunduvalt vähem ainult östrogeeni sisaldavat ravi saajatel võrreldes östrogeen-progestiini kombinatsiooni kasutajatega.
- Riskitase oleneb kasutuse kestusest (vt lõik 4.4).
- Suurima randomiseeritud platseebokontrolliga uuringu (WHI uuring) ja suurima epidemioloogilise uuringu (MWS) tulemused on järgmised.

Uuring MWS (Million Women Study), rinnanäärmevähi hinnanguline lisarisk pärast 5-aastast kasutust

Vanusevahemik (aastad)	Lisajuhud hormoonasendusravi 1000 kasutaja kohta 5 aasta jooksul*	Riskisuhe	Lisajuhud 5 aastat kestnud hormoonasendusravi 1000 kasutaja kohta (usaldusintervall 95%)
		Ainult östrogeeniga hormoonasendusravi	
50...65	9...12	1,2	1...2 (0...3)
		Östrogeeni ja progestoogi kombineeritud ravi	
50...65	9...12	1,7	6 (5...7)

* Lähteväärtuse esinemine arenenud riikides.

Üldine riskisuhe. Riskisuhe ei ole konstantne, vaid suureneb pikemal kasutamisel.

Märkus: et rinnanäärmevähi esinemissageduse baasteave on Euroopa Liidu eri liikmesriikides erinev, muutub ka rinnanäärmevähi lisajuhtude arv proportsionaalselt.

USA WHI uuringud, rinnanäärmevähi lisarisk pärast 5-aastast kasutust

Vanusevahemik (aastad)	Esinemus platseeborühma 1000 naise kohta 5 aasta jooksul*	Riskisuhe ja 95% usaldusintervall	Lisajuhud 5 aastat kestnud hormoonasendusravi 1000 kasutaja kohta (usaldusintervall 95%)
		Ainult CEE-östrogeen	
50...79	21	0,8 (0,7...1,0)	-4 (-6...0)*
		CEE- + MPA-östrogeen ja progestoogen ^{\$}	
50...79	17	1,2 (1,0...1,5)	+4 (0...9)

* WHI uuring eemaldatud emakaga naistel, mis ei näidanud rinnanäärmevähi riski suurenemist.

\$ Kui analüüs piirdus naistega, kes ei olnud enne uuringut saanud hormoonasendusravi, ei täheldatud ravi esimese 5 aasta jooksul riski suurenemist: pärast 5 aastat oli risk suurem kui mittekasutajatel.

Endomeetriumi hüperplaasia ja kartsinoom

Intaktse emakaga naistel on endomeetriumi hüperplaasia ja kartsinoomi risk suurem juhul, kui pikka aega manustatakse ainult östrogeeni. Vt lõigud 4.2 ja 4.4.

Munasarjavähk

Riskihinnangud põhinevad süsteemsel ekspositsioonil ja toopilise ravi korral ei ole risk teada.

Ainult östrogeeniga ning östrogeeni ja progestoogeni kombineeritud hormoonasendusravi pikaajalist kasutust on seostatud munasarjavähi veidi suurema riskiga. Uuringus *Million Women Study* leiti, et 5 aastat hormoonasendusravi tekitas 1 lisajuhtu 2500 kasutaja kohta.

Venoosse trombemboolia risk

Riskihinnangud põhinevad süsteemsel ekspositsioonil ja toopilise ravi korral ei ole risk teada.

Hormoonasendusravi seostatakse venoosse trombemboolia (süvaveenitromboos või kopsuemboolia) tekke 1,3...3-kordse suhtelise riski suurenemisega. Trombemboolia tõenäosus on suurem hormoonravi esimese aasta jooksul (vt lõik 4.4). WHI uuringu tulemused on järgmised.

WHI uuringud, venoosse trombemboolia lisarisk 5-aastase kasutuse jooksul

Vanusevahemik (aastad)	Esinemus platseeborühma 1000 naise kohta 5 aasta jooksul	Riskisuhe ja 95% usaldusintervall	Lisajuhud 1000 kasutaja kohta
Ainult suukaudne östrogeen*			
50...59	7	1,2 (0,6...2,4)	1 (-3...10)
Suukaudse östrogeeni ja progestoogeni kombinatsioon			
50...59	4	2,3 (1,2...4,3)	5 (1...13)

* Uuringus osalesid emakata naised.

Südamepärarteritõve risk

Riskihinnangud põhinevad süsteemsel ekspositsioonil ja toopilise ravi korral ei ole risk teada.

Südamepärarteritõve risk on veidi suurem üle 60-aastastel kasutajatel, kes saavad östrogeneeni ja progestogeneeni kombineeritud hormoonasendusravi (vt lõik 4.4).

Isheemilise insuldi risk

Riskihinnangud põhinevad süsteemsel ekspositsioonil ja toopilise ravi korral ei ole risk teada.

Ainult östrogeneeniga ning östrogeneeni ja progestogeneeni kombineeritud ravi seostatakse isheemilise insuldi kuni 1,5 korda suurema suhtelise riskiga. Hormoonasendusravi ei suurenda hemorraagilise insuldi riski.

See suhteline risk ei olene vanusest ega kasutuse kestusest, kuid taustarisk oleneb tugevalt vanusest. Insuldi üldrisk suureneb hormoonasendusravi saavatel naistel koos vanusega, vt lõik 4.4.

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

Vanusevahemik (aastad)	Esinemus platseeborühma 1000 naise kohta 5 a jooksul	Riskisuhe ja 95% usaldusintervall	Lisajuhud 1000 kasutaja kohta 5-aastase kasutuse jooksul
50...59	8	1,3 (1,1...1,6)	3 (1...5)

*Isheemilist ja hemorraagilist insulti ei eristatud.

Östrogeneen-/progestogeneenraviga seoses on teatatud muudest kõrvaltoimetest. Riskihinnangud põhinevad süsteemsel ekspositsioonil (hormoonasendusravi) ja toopilise ravi korral ei ole risk teada.

- Naha ja nahaaluskoe kahjustused: multiformne erüteem, nodoosne erüteem, vaskulaarne purpur
- Dementsuse risk üle 65-aastastel (vt lõik 4.4)
- Sapipõie haigused

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#),* kaudu.

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

Lõik 4.9 Üleannustamine

[Lõiku lisatakse järgmine tekst. Olemasolev tekst kustutatakse.]

[Väljamõeldud nimetus] juhuslikul või sihilikul üleannustamisel võivad esineda kõrvaltoimed, näiteks seedimishäired, iiveldus jne. Ravi on sümptomaatiline.

Lõik 5.1 Farmakodünaamilised omadused

[...]

[Lõigust kustutatakse järgmine tekst.]

[Väljamõeldud nimetus] sisaldab toimeainena looduslikku suguhormooni 17 β -östradiooli kontsentratsioonis 0,01%. Östradiool on kõige tugevam rakusisese toimega looduslik östrogeen. Lisaks tüüpilisele hormonaalsele toimele reproduktiivperioodi ajal toimib see ka nahale. Ligikaudu $\geq 0,01\%$ kontsentratsioonis toopilisel või süsteemsel manustamisel laiendab östradiool kapillaare ja soodustab üldist verevarustust. Östrogeenid stimuleerivad suguelundite ja kuseteede epiteelrakkude kasvamist ning suurendavad ka kollageeni sünteesi nahas.

Nagu teisedki steroidhormoonid, mõjutab östradiool spetsiifiliste retseptorite kaudu vahetult geeninformatsiooni (DNA). Seega mõjutab östradiool transkriptsiooni (RNA sünteesi) ja stimuleerib teatud proteiinide sünteesi. Samuti on östradioolil kiire mittegenoomiline mõju (signaaliülekanne).

[Lõiku lisatakse järgmine tekst.]

Ravimi toimeaine sünteetiline 17 β -östradiool on keemiliselt ja bioloogiliselt identne inimese endogeense östradiooliga.

Endogeenne 17 β -östradiool tekitab ja säilitab naise esmaseid ning teiseseid sugutunnuseid. 17 β -östradiooli bioloogiline mõju avaldub mitme spetsiifilise östrogeenireseptori abil. Steroidi-retseptorikompleks seondub raku DNA-ga ja see indutseerib spetsiifiliste proteiinide sünteesi.

Vaginaalse epiteelkoe küpsemine oleneb östrogeenidest. Östrogeenid kiirendavad pindmiste ja vahelmiste rakkude arvu ning vähendavad basaalkude arvu vaginaalses äiges.

Östrogeen hoiab tupe pH normaalvahemikus (4,5), mis soodustab normaalse bakteriaalfloora püsimist.

Lõik 5.2 Farmakokineetilised omadused

[Lõiku lisatakse järgmine tekst. Olemasolev tekst kustutatakse.]

Vaginaalsel manustamisel imendub östradiool tupe epiteelkoest ja jõuab vereringesse kontsentratsioonis, mis on menopausijärgsest väärtusest ajutiselt suurem.

Pärast [väljamõeldud nimetus] ühe 2 g annuse manustamist määrati järgmised väärtused, millele vastab 200 µg E2: $AUC_{0-\infty} = 887,5 \text{ pg/ml} \cdot \text{h}$; $AUC_{0-tz} = 799,5 \text{ pg/ml} \cdot \text{h}$; $C_{\delta\text{max}} = 86,2 \text{ pg/ml}$. E2 geomeetriline keskmine poolväärtusaeg oli 5,05 h ja patsientidevaheline varieeruvus oli suur. Teises uuringus oli östradiooli keskmine kontsentratsioon seerumis enne uuringut ja 31. päeval (ligikaudu 36 h pärast uuritava ravimi manustamist 29. päeval) vastavalt 6,4 pg/ml ja 15,1 pg/ml, [väljamõeldud nimetus] rühmas 4,4 pg/ml ja platseeborühmas 6,2 pg/ml.

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

[Lõiku lisatakse järgmine tekst. Olemasolev tekst kustutatakse.]

17β-östradiool on hästi tuntud aine. Mittekliinilistes uuringutes ei leitud kliinilise ohutuse kohta asjakohaseid lisaandmeid peale nende, mis on juba olemas ravimi omaduste kokkuvõtte muudes lõikudes.

Lõik 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

[Lõigust kustutatakse järgmine tekst.]

[...] ja kutaanne kasutamine välissuguelunditel.

II. Pakendi infoleht

[Olemasolevat ravimiteavet muudetakse (teksti lisatakse, muudetakse või kustutatakse), et see vastaks alljärgnevale kokkulepitud sõnastusele.]

1. Mis ravim on [väljamõeldud nimetus] ja milleks seda kasutatakse

[Lõigust kustutatakse kogu järgmine tekst.]

[Väljamõeldud nimetus] on östradioli sisaldav vaginaalne kreem.

[Väljamõeldud nimetus] kasutatakse järgmistel näidustustel:

Järgmiste seisundite ravi: östrogeenivaegusest tingitud atroofilised tupe- ja häbemeseisundid (nt atroofiline vaginiit), suguühteprobleemid, vaginaalne stenoos (tupe kitsenemine), häbeme atroofia koos põletustunde ja sügelusega.

[Lõiku lisatakse järgmine tekst.]

[Väljamõeldud nimetus] on östradioli sisaldav vaginaalne kreem.

- Östradiol on naissuguhormoon.
- See kuulub östrogeenideks nimetatavate hormoonide rühma.
- See on täpselt sama kui naiste munasarjades tekkiv östradiol.

[Väljamõeldud nimetus] kuulub ravimirühma, mida nimetatakse toopiliseks (paikseks) hormoonasendusraviks.

Seda kasutatakse tupe menopausijärgsete sümptomite, näiteks kuivuse ja ärrituse leevendamiseks. Sellist seisundit nimetatakse tupe atroofiaks, mille põhjustab organismi östrogeenisalduse vähenemine pärast menopausi.

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

2. Mida on vaja teada enne ravimi [väljamõeldud nimetus] kasutamist

[Lõigu olemasolev tekst kustutatakse ja asendatakse järgmisega.]

[Väljamõeldud nimetus] ravi ajal suureneb pärast ravimi iga manustamiskorda menopausijärgses eas naistel vereplasma östradiolisisaldus ajutiselt üle normaalvahemiku. Sel põhjusel ei tohi ohutuse tõttu [väljamõeldud nimetus] kasutada üle 4 nädala.

Ärge kasutage [väljamõeldud nimetus], kui kasutate teisi hormoonasendusravimeid, näiteks östrogeenitablette, -plaastreid või -geele, et ravida kuumahooge või ennetada osteoporoosi.

Terviseandmed ja regulaarsed tervisekontrollid

Hormoonasendusraviga kaasnevad riskid, mida tuleb kaaluda enne [väljamõeldud nimetus] ravi alustamist või ravi jätkamisel.

Enne hormoonasendusravi alustamist (või jätkamist) küsib arst teie ja teie pere terviseandmed. Arst võib teid läbi vaadata, vajaduse korral kontrollides rindu ja/või teha günekoloogilise läbivaatuse.

Laske oma rindu regulaarselt kontrollida, nagu arst soovitab.

Ärge kasutage [väljamõeldud nimetus]:

- kui olete **östradiooli** või selle ravimi mis tahes koostisaine (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**;
- kui teil on või on olnud **rinnanäärmevähk** või selle kahtlus;
- kui teil on või on olnud **östrogeensõltuv vähk**, näiteks endomeetriumi (emakalimaskesta) vähk või selle kahtlus;
- kui teil on **ebaselge põhjusega tupeverejooks**;
- kui teie **emaka limaskest on liiga paks** (endomeetriumi hüperplaasia) ja seda ei ole ravitud;
- kui teil on või on olnud **verehüüve veenis** (tromboos), näiteks jalgades (süvaveenitromboos) või kopsus (kopsuemboolia);
- kui teil on **vere hüübimishäire** (näiteks proteiin C, proteiin S-i või antitrombiini vaegus);
- kui teil on või on hiljuti olnud haigus, mille põhjustas verehüüve arteris, näiteks **südameinfarkt, insult** või **stenokardia**;
- kui teil on või on olnud **maksahaigus** ja maksafunktsiooni analüüsid ei ole normaliseerunud;
- kui teil on pärilik harvaesinev verehaigus **porfüüria**.

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

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga [väljamõeldud nimetus]

Enne ravi alustamist teatage oma arstile, kui teil on või on olnud mis tahes järgmistest haigustest. Sellisel juhul peate käima arsti juures tervisekontrollis sagedamini.

[Väljamõeldud nimetus] on ette nähtud tupe lühiajaliseks (4 nädalat) toopiliseks (paikseks) raviks ja imendumine verre on aeglane. Seega on vähetõenäoline, et alljärgnevad haigused [väljamõeldud nimetus] ravi ajal süvenevad või korduvad.

- Astma
- Epilepsia
- Diabeet
- Sapikivid
- Kõrge vererõhk
- Migreen või tugevad peavalud
- Maksahaigus, näiteks healoomuline maksakasvaja
- Endometrioos (emaka limaskesta taolise limaskesta esinemine väljaspool emakat) või varasem emaka limaskesta vohamine (endomeetriumi hüperplaasia)

- Kuulmekile ja kuulmist kahjustav teatud haigus (otoskleroos)
- Immuunsüsteemi teatud haigus, mis kahjustab paljusid elundeid (süsteemne erütematoosne luupus)
- Östrogeensõltuva vähi suurenenud tekkerisk (näiteks kui emal, õel või vanaemal on olnud rinnanäärmevähk)
- Suurenenud tromboosirisk (vt lõik „Veenitromboos”)
- Emaka silelihaskasvaja
- Triglütseriidide (teatud rasvad) väga suur sisaldus veres
- Vedelikupeetus südame- või neeruprobleemide tõttu

Ärge kasutage [väljamõeldud nimetus], kui kasutate teisi hormoonasendusravimeid, näiteks östrogeenitablette, -plaastreid või -geele, et ravida kuumahooge või ennetada osteoporoosi.

Lõpetage [väljamõeldud nimetus] kasutamine ja pöörduge otsekohe arsti poole

Kui täheldate hormoonasendusravi ajal mis tahes järgmist sümptomit:

- migreenisarnased peavalud, mis esinevad esimest korda;
- naha või silmavalgete kollasus (ikterus), mis võib viidata maksahaigusele;
- vererõhu märkimisväärne tõus (sümptomid võivad olla näiteks peavalu, väsimus ja peapööritus);
- mis tahes haigused, mis on loetletud lõigus „Ärge kasutage [väljamõeldud nimetus] järgmistel juhtudel”.

Kui rasestute.

Kui täheldate tromboosi sümptomeid, näiteks:

- jalgade valulik turse ja punetus,
- äkiline valu rindkeres,
- hingamisraskus.

Lisateave on lõigus „Veenitromboos”.

Järgmised riskid kehtivad süsteemsete hormoonasendusravimite kohta, mis toimivad vereringe kaudu. Ei ole teada, kas need riskid esinevad ka toopiliste (paikselt manustatavate) ravimite, nagu [väljamõeldud nimetus] korral.

Hormoonasendusravi ja vähk

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

Pikaajaline hormoonasendusravi ainult östrogeeni sisaldavate tablettidega võib suurendada endomeetriumi (emakalimaskesta) vähi tekkeriski. Ei ole teada, kas östrogeeni sisaldavate ravimite pikaajalise (üle aasta) või korduva toopilise (paikse) vaginaalse manustamisega kaasneb sarnane risk.

Kui teil tekib **vaheveritsus või määrimine**, ei viita see tavaliselt raskele seisundile, kuid pöörduge siiski arsti poole. Vaheveritsus või määrimine võib tähendada, et endomeetrium on paksenenud.

Rinnanäärmevähk

Uuringuandmete järgi suurendab östrogeeni ja progestageeni kombinatsiooniga ning võib-olla ka ainult östrogeeniga toimuv hormoonasendusravi rinnaanäärmevähi tekkeriski. Lisarisk sõltub hormoonasendusravi kestusest. Lisarisk selgub mõne aasta jooksul, kuid väheneb mõne (kuni 5) aasta jooksul pärast ravi lõpetamist normaalsele tasemele.

Naistel, kelle emakas on eemaldatud ja kes saavad 5 aastat ainult östrogeeniga toimuvat hormoonasendusravi, suurenes uuringutes rinnaanäärmevähi tekkerisk vähe või üldse mitte.

Võrdlus

50...79-aastastel naistel, kes ei saa hormoonasendusravi, diagnoositakse keskmiselt 9...14 naisel 1000st 5 aasta jooksul rinnaanäärmevähk. 50...79-aastastel naistel, kes saavad 5 aastat östrogeeni ja progestageeniga toimuvat hormoonasendusravi, esineb rinnaanäärmevähi 13...20 naisel 1000 kasutaja kohta (st 4...6 lisajuhtu).

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

- naha lohkuvajumine,
- rinnanibu muutused,
- nähtavad või tuntavad tükid.

Munasarjavähk

Munasarjavähki esineb harva. Munasarjavähi veidi suuremat riskist on teatatud naistel, kes on hormoonasendusravi saanud vähemalt 5...10 aastat.

50...69-aastastel naistel, kes ei saa hormoonasendusravi, diagnoositakse ligikaudu 2 naisel 1000st 5 aasta jooksul munasarjavähk. Naistel, kes on hormoonasendusravi saanud 5 aastat, esineb seda 2...3 juhtumit 1000 kasutaja kohta (st kuni 1 lisajuhtu).

Hormoonasendusravi mõju südamele ja vereringele

Veenitromboos

Hormoonasendusravi saavatel patsientidel on eriti just esimesel aastal veenitrombide tekkerisk 1,3 kuni 3 korda suurem kui neil, kes ei saa hormoonasendusravi.

Trombid võivad tekitada raske seisundi ja kopsu liikumisel võivad põhjustada rindkerevalu, õhupuudustunnet, minestamist või isegi surma.

Trombi tekke tõenäosus suureneb vanusega ja järgmiste seisundite korral. Teatage oma arstile, kui teil esineb mis tahes järgmine seisund:

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

Tromboosi sümptomid on loetletud lõigus „Lõpetage [väljamõeldud nimetus] kasutamine järgmistel juhtudel ja pöörduge viivitamatult arsti poole”.

Võrdlus

50. eluaastates naistel, kes ei saa hormoonasendusravi, tekib veenitromb 5 aasta jooksul keskmiselt 4...7 naisel 1000st.

50. eluaastates naistel, kes on üle 5 aasta saanud östrogeeni ja progestageeni kombinatsiooniga toimuvat hormoonasendusravi, esineb tromboosi 9...12 naisel 1000 kasutaja kohta (st 5 lisajuhtu).

50. eluaastates naistel, kellel on emakas eemaldatud ning kes on üle 5 aasta saanud ainult östrogeeniga toimuvat hormoonasendusravi, esineb tromboosi 5...8 juhtumit 1000 kasutaja kohta (st 1 lisajuht).

Südamehaigus (südameinfarkt)

Puuduvad andmed, et hormoonasendusravi hoiaks ära südameinfarkti.

Üle 60-aastastel naistel, kes saavad östrogeeni ja progestageeni kombinatsiooniga toimuvat hormoonasendusravi, on veidi suurem südamehaiguse tekketõenäosus 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 insuldirisk 1,5 korda suurem kui mittesaajatel. Hormoonasendusraviga kaasuva insuldi lisajuhtumite arv suureneb koos vanusega.

Võrdlus

50. eluaastates naistel, kes ei saa hormoonasendusravi, tekib 5 aasta jooksul insult keskmiselt 8 naisel 1000st. 50. eluaastates naistel, kes saavad hormoonasendusravi, esineb insulti 5 aasta jooksul 11 juhtumit 1000 kasutaja kohta (st 3 lisajuhtu).

Muud seisundid

Hormoonasendusravi ei takista mäluhäirete teket. Naistel, kes alustavad hormoonasendusraviga üle 65 a vanuses, on andmeid suuremast mäluhäirete tekkeriskist. Pidage nõu oma arstiga.

Märkus

Tsetüülstearüülalkohol võib põhjustada paikset nahaärritust (nt kontaktdermatiiti).

Ärge kasutage ravimit [väljamõeldud nimetus] vahetult enne suguühet ega libestina, et ennetada võimalikke kõrvaltoimeid partneril.

Olge eriti ettevaatlik [väljamõeldud nimetus] kasutamisel koos latekstoodetega (nt kondoomid, pessaarid), sest ravim sisaldab abiaineid (eriti stearaate), mis võivad vähendada nende toodete toimet, st töökindlust.

Kui teil on tupe limaskest väga tundlik, sisestage aplikaator väga ettevaatlikult.

Kasutamine koos teiste ravimitega

[Väljamõeldud nimetus] koostoimet teiste ravimitega ei ole uuritud.

Rasedus ja imetamine

[Väljamõeldud nimetus] on ette nähtud ainult menopausijärgses eas naistele. Kui rasestute, lõpetage [väljamõeldud nimetus] kasutamine ja pöörduge arsti poole. [Väljamõeldud nimetus] ei tohi kasutada imetamise ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Teadaolev toime puudub.

3. Kuidas [väljamõeldud nimetus] kasutada

[Lõigu olemasolev tekst asendatakse järgmisega.]

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

Annustamisjuhised, manustamisviis ja kestus

Kui arst ei ole [väljamõeldud nimetust] kasutamist määranud teisiti, kehtib järgmine teave. Järgige alati kasutusjuhiseid, muidu ei pruugi [väljamõeldud nimetus] korralikult mõjuda.

Kuidas ravimit [väljamõeldud nimetus] kasutada

[Väljamõeldud nimetus] on vaginaalne kreem.

Teave üle 65-aastaste naiste ravi kohta on piiratud.

[Väljamõeldud nimetus] saate kasutama hakata endale sobival päeval.

[Väljamõeldud nimetus] tuleb manustada aplikaatoriga.

Manustage 1 täidetud aplikaatori sisu (= 2 g kreemi) enne magamaminekut. Esimesel ravinädalal tuleb [väljamõeldud nimetus] kasutada üle päeva, st iga 48 tunni järel, ja seejärel kaks korda nädalas (säilitusannus). Pärast iga kasutuskorda tuleb aplikaatorit pesta sooja veega. Ravi maksimaalne kestus on 4 nädalat. Kui pärast ravikuuri lõppu jääb ravimit järele, ärge kasutage seda ära.

[Lõiku lisatakse kreemi kasutamine aplikaatoriga. 3. lõigu seda osa ei ole siin menetluses muudetud.]

[...]

[Järgmine tekst lisatakse pärast lõiku „Aplikaatori puhastamine pärast kasutust”.]

Kui aplikaator on katki, ärge seda kasutage. Teatage tootjale.

Kui kaua tuleb [väljamõeldud nimetus] kasutada?

[Väljamõeldud nimetus] ei tohi kasutada üle 4 nädala.

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

Lõpetage [väljamõeldud nimetus] kasutamine, kui teil tekib vaheveritsus või määrimine. Tavaliselt ei viita see raskele seisundile, kuid pöörduge siiski arsti poole.

Kui te kasutate [väljamõeldud nimetus] rohkem kui ette nähtud

Kui te kasutate [väljamõeldud nimetus] ühe korra liiga palju, võivad tekkida kõrvaltoimed, näiteks iiveldus. Pöörduge oma arsti või apteekri poole.

Kui te unustate [väljamõeldud nimetus] kasutada

Ärge kasutage kahekordset annust, kui [väljamõeldud nimetus] jäi eelmisel korral kasutamata. Jätkake tavalise raviga.

Kui te lõpetate [väljamõeldud nimetus] kasutamise

Arst selgitab teile, kuidas ravi peatamine mõjub ja millal ravi lõpetada. Arst arutab teiega ka teisi ravivõimalusi.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

[Lõigu olemasolev tekst asendatakse järgmisega.]

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

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

Suukaudse ja/või transdermaalse östrogeenravi korral võivad tekkida järgmised kõrvaltoimed:

- sapipõie häired;
- mitmed nahahäired:
 - nn raseduslaigud – naha värvimuutus, eriti näol ja kaelal (kloasmid);
 - valulikud erepunased nahakühmud (nodoosne erüteem);
 - multiformne erüteem (rõngakujulise punetuse või haavadega lööve (multiformne erüteem)).

Sage

Depressioon, juuste väljalangemine, liigesevalu, jalakrambid, ebanormaalne emakaverejooks, rindade valulikkus, rindade tundlikkus, rindade suurenemine, eritis rinnast, kehakaalu suurenemine või vähenemine, vere triglütseriidisisalduse (rasvasisalduse) suurenemine.

Aeg-ajalt

Vaginiit, sh suguelundite seeninfektsioon, libiido muutused, meeleoluhäired, peapööritus, peavalu, migreen, ärevus, kontaktläätse talumatus, veenitromboos, iiveldus, gaaside kogunemine, kõhuvalu, hirsutism, kihelus, lööve, turse.

Suukaudse ja/või transdermaalse östrogeenraviga on seotud ka järgmised kõrvaltoimed:

- rinnaäärmevähk;
- endomeetriumi (emakalimaskesta) hüperplaasia ja kartsinoom;
- munasarjavähk;
- venoosne trombemboolia (jala- või kopsuveenide trombid);
- südameinfarkt;
- insult;
- võimalikud mäluhäired, kui hormoonasendusravi algab üle 65 aasta vanuses.

Kõrvaltoimete lisateave on lõigus 2.

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 teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#),* kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

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

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

B osa. 0,005 massi- % östradiooli / 0,4 massi% prednisolooni sisaldavad ravimid

[Olemasolevat ravimiteavet muudetakse (teksti lisatakse, muudetakse või kustutatakse), et see vastaks alljärgnevale kokkulepitud sõnastusele.]

I. Ravimi omaduste kokkuvõte

Lõik 4.1 Näidustused

[Näidustus kustutatakse ja asendatakse järgmisega.]

Väliste naissuguelundite ägedate, mõõdukate, põletikuliste, põletustunde ja kihelusega nahahaiguste esmane lühiajaline ravi menopausijärgses eas naistel, kui on näidustatud nõrgatoimeliste kortikosteroidide ja östradiooli kasutamine.

Lõik 4.2 Annustamine ja manustamisviis

[Asjakohase lõigu olemasolev tekst asendatakse järgmisega.]

[Väljamõeldud nimetus] (ligikaudu 1 cm kreemi) määratakse üks kord ööpäevas sõrmedega õhukese kihina väliste naissuguelundite kahjustatud nahapinnale ja hõõrutakse õrnalt sisse.

Maksimaalne annus on üks kord ööpäevas.

[Väljamõeldud nimetus] ei tohi kasutada tupes ega mujal sisesuguelunditel.

Enamasti kasutatakse [väljamõeldud nimetus] 2...3 nädalat. Kasutamist kauem kui 4 nädalat ei soovitata võimaliku süsteemse ekspositsiooni tõttu östradioliga ravi ajal. Samuti võib pikaajalisel kasutamisel tekitada [väljamõeldud nimetus] sisalduv kortikosteroid nahaatroofiat, mis omakorda pikendab süsteemset ekspositsiooni östradioliga.

[Lõigust kustutatakse järgmine tekst.]

Arst otsustab, kui kaua tuleb kreemi kasutada ja kas on vaja lisaravi kortikosteroidideta, suures annuses östradiooli sisaldava või toimeaineteta kreemiga.

[Lõiku lisatakse järgmine tekst.]

[Väljamõeldud nimetus] ei tohi kasutada lastel ja noorukitel.

Lõik 4.3 Vastunäidustused

[Lõiku lisatakse kogu järgmine tekst.]

[Väljamõeldud nimetus] ei tohi kasutada järgmistel juhtudel:

- teadaolev ülitundlikkus östradiooli, prednisolooni, tsetüülsteearüülalkoholi või [väljamõeldud nimetus] sisalduva mis tahes aine suhtes;
- teadaolev või kahtlustatav hea- või halvaloomuline östrogeensõltuv kasvaja (nt emaka leiomüoom, endomeetriumi vähk);
- varasem halvaloomuline östrogeensõltuv kasvaja;
- teadmata põhjusega genitaalne verejooks;
- ravimata endomeetriumi hüperplaasia;
- välissuguelundite nahahaigused, mille on põhjustanud bakter-, seen- või viirusinfektsioon.

Lõik 4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

[Lõiku lisatakse järgmine tekst ja selle alusel muudetakse olemasolevat asjakohast teksti.]

Ravi [väljamõeldud nimetus] tohib toimuda ainult kliinilise jälgimise all. Teadmata põhjusega genitaalse verejooksu korral tuleb ravi lõpetada ja põhjus selgitada, vajaduse korral vaginaalse ultraheliuuringu ja endomeetriumi biopsia abil, et välistada endomeetriumi hüperplaasia või halvaloomulisus.

Püsiv östrogeeni kasutamine võib endometrioosi residuaalsetes kolletes tekitada premaliigseid muutusi. Seega peab olema ettevaatlik, kui ravimit kasutatakse naistel, kellel on endometrioosi tõttu emakas eemaldatud, eriti kui patsiendil on teadaolevaid residuaalseid endometrioosi koldeid.

[Lõigust kustutatakse järgmine tekst.]

Järgmistel juhtudel peab [väljamõeldud nimetus] kasutamise riske ja kasulikkust põhjalikult kliiniliselt hindama ning ravimi kasutamisel peab olema eriti hoolikas:

- varasem halvaloomuline östrogeensõltuv kasvaja;
- emakakasvajad (leiomüoom, emaka müoom).

Järgmisel juhul tohib [väljamõeldud nimetus] pikaajaliselt kasutada suurel pinnal ainult erilise ettevaatusel pärast riskide ja kasulikkuse põhjalikku kliinilist hindamist:

- endometrioos.

[Lõiku lisatakse järgmine tekst ja selle alusel muudetakse olemasolevat asjakohast teksti.]

[Väljamõeldud nimetus] ei tohi kasutada vahetult enne suguühet ega libestina.

[Lõigust kustutatakse järgmine tekst.]

Pikaajalise kasutuse korral tuleb olla tähelepanelik võimalike süsteemsete nähtude suhtes. Ettevaatusabinõuna ei tohi [väljamõeldud nimetus] kasutada lastel ja noorukitel.

Lõik 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

[Lõiku lisatakse järgmine tekst.]

Andmed puuduvad.

[Lõigust kustutatakse järgmine tekst.]

Teadaolevad koostoimed puuduvad.

Lõik 4.8 Kõrvaltoimed

[Lõiku lisatakse järgmine tekst ja selle alusel muudetakse olemasolevat asjakohast teksti.]

Võimalike süsteemsete kõrvaltoimete ja nahaatroofia suhtes tuleb olla tähelepanelik. Seetõttu ei ole pikaajaline kasutus (üle 4 nädala) soovitatav.

Organsüsteemi klass (MedDRA)	Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)	Väga harv ($< 1/10\,000$)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Mööduv mõõdukas nahaärritus (nt põletustunne, erüteem).	Naha ülitundlikkusreaktsioon (allergiline kontaktekseem)
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Määrimine	

[...]

[Lõiku lisatakse järgmine tekst.]

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#),* kaudu.

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

Lõik 5.1 Farmakodünaamilised omadused

[...]

Östradiool

[Lõiku lisatakse järgmine tekst ja selle alusel muudetakse olemasolevat asjakohast teksti.]

[Väljamõeldud nimetus] sisaldab toimeainena 17 β -östradiooli (0,005%). Östradiool on kõige tugevam rakusisese toimega looduslik östrogeen.

[Lõigust kustutatakse kogu järgmine tekst.]

Lisaks tüüpilisele hormonaalsele toimele reproduktiivperioodi ajal toimib see ka nahale. Ligikaudu $\geq 0,01\%$ kontsentratsioonis toopilisel või süsteemsel manustamisel laiendab östradiool kapillaare ja soodustab üldist verevarustust. Östrogeenid stimuleerivad suguelundite ja kuseteede epiteelrakkude kasvamist ning suurendavad ka kollageeni sünteesi nahas.

Nagu teisedki steroidhormoonid, mõjutab östradiool spetsiifiliste retseptorite kaudu vahetult geeninformatsiooniteavet (DNA). Seega mõjutab östradiool transkriptsiooni (RNA sünteesi) ja stimuleerib teatud proteiinide sünteesi. Samuti on östradioolil kiired mittegenoomilised mõjud (signaaliülekanne).

[...]

Prednisoloon

[Lõiku lisatakse järgmine tekst ja selle alusel muudetakse olemasolevat asjakohast teksti.]

Toopiliste kortikosteroidide praeguse standardklassifikatsioonisüsteemi järgi (nõrk (I), mõõdukas (II), tugev (III) ja väga tugev (IV)) kuulub loodusliku hüdrokortisooniga (kortisooliga) lähedalt seotud prednisoloon I rühma. Seega sobib prednisoloon nõrga põletiku-, allergia- ja kihelusvastase toime tõttu eriti hästi põletikuliste dermatooside raviks probleemsetes piirkondades.

Lõik 5.2 Farmakokineetilised omadused

Östradiool

[Lõiku lisatakse järgmine tekst ja selle alusel muudetakse olemasolevat asjakohast teksti.]

Östradiooli nahakaudset imendumist välistel naissuguelunditel [väljamõeldud nimetus] ei ole uuritud.

[...]

II. Pakendi infoleht

[Olemasolevat ravimiteavet muudetakse (teksti lisatakse, muudetakse või kustutatakse), et see vastaks alljärgnevale kokkulepitud sõnastusele.]

1. Mis ravim on [väljamõeldud nimetus] ja milleks seda kasutatakse

[Väljamõeldud nimetus] on ravim, mis sisaldab östradiooli ja prednisolooni.

Näidustused

[Näidustus kustutatakse ja asendatakse järgmisega.]

Väliste naissuguelundite ägedate, mõõdukate, põletikuliste, põletustunde ja kihelusega nahahaiguste esmane lühiajaline ravi menopausijärgses eas naistel, kui on näidustatud nõrgatoimeliste kortikosteroidide ja östradiooli kasutamine.

[Järgmine tekst kustutatakse]

Kreemi [väljamõeldud nimetus] kasutatakse naistel, et ravida hääbeme atroofilisi häireid, mille on põhjustanud östrogenivaegus, ja sklerootilist lihhenit (teatud kauaaegsed sügelevad nahamuutused).

2. Mida on vaja teada enne [väljamõeldud nimetus] kasutamist

Ärge kasutage [väljamõeldud nimetus]:

[Lõigus peab olema ainult järgmine tekst.]

- kui olete östradiooli, prednisolooni, tsetüülstearüülalkoholi või selle ravimi mis tahes koostisaine suhtes allergiline (ülitundlik);
- kui teil on östrogensõltuv hea- või halvaloomuline kasvaja, näiteks emaka leiomyoom või endomeetriumi (emakalimaskesta) vähk, või selle kahtlus;
- kui teil on kunagi östrogensõltuvaid halvaloomulisi kasvajaid;
- kui teil on teadmata põhjusega tupeverejooksud;
- kui teil on ravimata endomeetriumi hüperplaasia (emakalimaskesta vohamine);
- kui teil on välissuguelundite nahahaigused, mille on põhjustanud bakter-, seen- või viirusinfektsioon.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga [väljamõeldud nimetus]

[Lõiku lisatakse järgmine tekst ja selle alusel muudetakse olemasolevat asjakohast teksti.]

- [Väljamõeldud nimetus] tohib kasutada ainult meditsiinilise järelevalve all. Peatage ravi [väljamõeldud nimetus] ja pöörduge arsti poole, kui teil tekib suguelunditest teadmata põhjusel verejooks.
- Kui teil on või on olnud endometrioos ja teie emakas on eemaldatud.
- Kui kasutate [väljamõeldud nimetus] koos latekstoodetega (nt kondoomid, pessaarid), sest ravim sisaldab abiaineid (eriti stearaate), mis võivad vähendada nende toodete toimet, st töökindlust.
- [Väljamõeldud nimetus] ei tohi kasutada vahetult enne suguühet ega libestina.

[Järgmine tekst kustutatakse.]

Pikaajalise kasutuse korral tuleb olla tähelepanelik võimalike süsteemsete (kogu organismi mõjutavate) nähtude suhtes.

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

[...]

3. KUIDAS [väljamõeldud nimetus]-t KASUTADA

[...]

[Lõiku lisatakse järgmine tekst ja selle alusel muudetakse olemasolevat asjakohast teksti.]

[Väljamõeldud nimetus] määratakse sõrmedega üks kord ööpäevas õhukese kihina (ligikaudu 1 cm pikkune kreemitriip) väliste naissuguelundite kahjustatud nahale ja hõõrutakse õrnalt sisse. [Väljamõeldud nimetus] ei tohi kasutada tupes ega mujal sisesuguelunditel.

Maksimaalne annus on üks kord ööpäevas.

Enamasti kasutatakse [väljamõeldud nimetus] 2...3 nädalat. Kasutamist kauem kui 4 nädalat ei soovitata.

[Järgmine tekst kustutatakse.]

Arst otsustab, kui kaua tuleb kreemi kasutada ja kas on vaja lisaravi kortikosteroidideta, suures annuses östradiooli sisaldava või toimeaineteta kreemiga.

[Lisada tuleb järgmine tekst.]

[Väljamõeldud nimetus] ei tohi kasutada lastel ega noorukitel.

[...]

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

[...]

[Järgmine tekst kustutatakse.]

Pikaajalise kasutuse korral (üle 4 nädala) tuleb olla tähelepanelik võimalike süsteemsete kõrvaltoimete (nt rindkerevalu) ja nahaatroofia suhtes.

[...]

[Lisada tuleb järgmine tekst.]

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 teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#),* kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

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