

### **Liite III**

#### **Muutokset valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin**

*Huomautus:*

Nämä valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset on laadittu lausuntomenettelyn tuloksena.

Jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset voivat tarvittaessa saattaa valmistetiedot ajan tasalle yhteistyössä viitejäsenvaltion kanssa direktiivin 2001/83/EY III osaston 4 luvussa säädettyjen menettelyjen mukaisesti.

## A. Valmisteyhteenvedo

- **Kohta 1 Lääkkeen nimi**

[Tässä kohdassa vahvuus on ilmaistava muodossa mikrogrammaa/g.]

{(Kauppanimi) vahvuus (yksikössä mikrogrammaa/g)<sup>1</sup> lääkekuoto}

[...]

- **Kohta 4.1 Käyttöaiheet**

[Tästä kohdasta on poistettava koko nykyinen teksti, ja tilalle on lisättävä seuraava teksti]

Vaihdevuodet ohittaneiden naisten atrofisen emätintulehduksen oireiden hoito, kun ne johtuvat estrogeenin vajauksesta.

Yli 65-vuotiaiden naisten hoidosta tällä lääkevalmisteella on vain vähän kokemusta.

- **Kohta 4.2 Annostus ja antotapa**

[Tämän kohdan nykyinen teksti on korvattava alla olevalla tekstillä]

Postmenopausaalisten oireiden hoitoa aloitettaessa ja jatkettaessa on käytettävä pienintä tehokasta annosta niin lyhyen aikaa kuin mahdollista (ks. myös kohta 4.4).

Antoreitti:

Emätinvoide, creme

[Kauppanimi] on annosteltava asettimella.

Asetin on pestävä lämpimällä vedellä jokaisen käyttökerran jälkeen.

Hoidon voi aloittaa minä tahansa sopivana päivänä.

[Kauppanimi]-valmistetta ei saa käyttää juuri ennen yhdyntää tai liukuvoiteena. Näin vältetään mahdollisten haittavaikutusten aiheutuminen kumppanille.

[Kauppanimi]-valmisteen käyttö lateksituotteiden (kuten kondomien tai pessaarien) kanssa voi vähentää näiden tuotteiden tehoa ja tehdä niistä vähemmän luotettavia, koska [kauppanimi] sisältää apuaineita (muuta ainesosia, etenkin stearaatteja).

**Aloitusero:** Yksi täyden asettimen suuruinen annos (= 2 g voidetta) asetetaan emättimeen ennen nukkumaanmenoa. Voidetta on käytettävä joka toinen päivä eli 48 tunnin välein viikon ajan.

**Ylläpitoannos 2–4 viikon ajan:** Yksi täyden asettimen suuruinen annos (= 2 g voidetta) asetetaan emättimeen ennen nukkumaanmenoa kahdesti viikossa.

[Kauppanimi]-valmistetta saa käyttää yhden hoitajakson ajan enintään neljä viikkoa.

Kohdun limakalvoon liittyvää turvallisuutta pidemmän käytön ja toistuvien hoitajaksojen yhteydessä ei tunneta. Koska [kauppanimi]-hoitoon liittyy systeeminen altistus, yli neljän viikon pituista hoitoa ei suositella. Hoitoon ei tarvitse lisätä progestogeenia, jos [kauppanimi]-valmistetta käytetään enintään

---

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

neljän viikon ajan. Jos oireet jatkuvat vielä neljän viikon jälkeen, on syytä harkita muita hoitovaihtoehtoja.

Jos ilmaantuu odottamatonta verenvuotoa, hoito [kauppanimi]-valmisteella on keskeytettävä siihen saakka, kunnes verenvuodon syy on selvitetty (ks. kohta 4.4. kohdun limakalvoon liittyvän turvallisuuden osalta).

Mikäli annos on jäänyt ottamatta, se on otettava heti, kun potilas muistaa sen. Kaksinkertaista annosta ei saa ottaa.

Yli 65-vuotiaiden naisten hoidosta tällä lääkevalmisteella on vain vähän kokemusta.

### **Pediatriset potilaat**

[Kauppanimi]-valmistetta ei saa käyttää lasten eikä nuorten hoitoon.

- **Kohta 4.3 Vasta-aiheet**

*[Tämän kohdan nykyinen teksti on korvattava alla olevalla tekstillä]*

[Kauppanimi]-valmistetta ei saa käyttää seuraavissa tapauksissa:

- diagnosoitu, sairastettu tai epäilty rintasyöpä
- diagnosoidut tai epäillyt estrogeeniriippuvaiset pahanlaatuiset kasvaimet (esimerkiksi kohdun limakalvon syöpä)
- selittämättömästä syystä johtuva emätinverenvuoto
- hoitamaton kohdun limakalvon liikakasvu
- aiemmin sairastettu tai parhaillaan hoidettava laskimotromboembolia (syvä laskimotukos, keuhkoembolia)
- diagnosoidut trombofiiliset häiriöt (esimerkiksi proteiini C:n, proteiini S:n tai antitrombiinin puutos, ks. kohta 4.4)
- aktiivinen tai äskettäin sairastettu valtimon tromboembolinen sairaus (esimerkiksi angina pectoris, sydäninfarkti)
- akuutti maksasairaus tai sairastettu maksasairaus niin kauan kuin maksan toimintakokeiden tulokset eivät ole palautuneet normaaleiksi
- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- porfyria.

- **Kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

*[Tämän kohdan nykyinen teksti on korvattava alla olevalla tekstillä]*

Vaihdevuosien jälkeisten oireiden hoidossa hormonikorvaushoidon saa aloittaa vain elämänlaatua heikentävien oireiden yhteydessä. Kaikissa tapauksissa riskit ja hyöty on arvioitava huolellisesti uudestaan vähintään kerran vuodessa, ja hormonikorvaushoitoa tulee jatkaa vain niin kauan kuin hyöty on riskejä suurempi.

Potilaat, joita hoidetaan systeemisellä hormonikorvaushoidolla, eivät saa käyttää [kauppanimi]-valmistetta.

[Kauppanimi]-hoidon aikana on havaittu plasman estradiolipitoisuuden suurenemista vaihdevuodet ohittaneiden naisten normaaliarvoja suuremmaksi.

Sen vuoksi eli turvallisuussyistä hoidon enimmäiskestoksi on rajattu neljä viikkoa. Mahdollisten systeemisten vaikutusten ilmaantumista on seurattava tarkasti.

#### Lääkärintarkastus/seuranta

Ennen hormonihoitoa aloittamista tai jatkamista potilaan henkilökohtainen ja perheen sairaushistoria on selvitettävä perin pohjin. Tämän sekä vasta-aiheiden ja käyttöä koskevien erityisvaroitusten/varotoimien perusteella on tehtävä fyysinen (myös lantion alueen ja rintojen) tutkimus. Hoidon aikana suositellaan tehtävän säännöllisiä tarkastuksia, joiden tiheys ja laajuus määräytyvät potilaan yksilöllisen tilanteen mukaan. Naisille on kerrottava, minkälaisista muutoksista rintoissa on ilmoitettava lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tutkimukset, myös asianmukaiset kuvantamistutkimukset, kuten mammografia, on tehtävä nykyisten hyväksytyjen seulontakäytäntöjen mukaisesti yksilöllisiin kliinisiin tarpeisiin mukautettuna.

#### Seuranta edellyttävät sairaudet

Jos potilaalla on tai on ollut jokin seuraavista sairauksista ja/tai jos se on pahentunut raskauden tai aiempien hormonihoitojen aikana, potilasta on seurattava tiiviisti. Lisäksi on muistettava, että nämä sairaudet voivat uusiutua tai pahentua estrogeenihoitoa aikana. Tämä koskee etenkin seuraavia sairauksia:

- leiomyooma (kohdun fibroidit) tai endometrioosi
- tromboembolisten häiriöiden (ks. jäljempänä) riskitekijät
- estrogeeniherkkä kasvainten riskitekijät, esimerkiksi ensimmäisen asteen perinnöllisyys rintasyövän osalta
- hypertensio
- maksan toimintahäiriöt (esimerkiksi maksan adenooma)
- diabetes mellitus, johon liittyy tai ei liity verisuoniperäisiä ongelmia
- sappikivitauti
- migreeni tai (vaikea) päänsärky
- systeeminen lupus erythematosus
- aiemmin sairastettu kohdun limakalvon liikakasvu (ks. jäljempänä)
- epilepsia
- astma
- otoskleroosi.

#### Hoidon välittömän keskeyttämisen syyt

Hoito on keskeytettävä siinä tapauksessa, että havaitaan jokin vasta-aihe, ja seuraavissa tilanteissa:

- keltaisuus tai maksan toiminnan heikkeneminen
- verenpaineen merkitsevä kohoaminen
- migreenityyppisen päänsäryn ilmaantuminen ensimmäisen kerran
- raskaus.

### Kohdun limakalvon liikakasvu ja karsinooma

Naisilla, joilla on terve kohtu, kohdun limakalvon liikakasvun ja karsinooman riski suurenee, kun ulkoisia estrogeenivalmisteita käytetään yksinään pidempiä aikoja. Kohdun limakalvon syövän riskin suureneminen pelkästään estrogeenia sisältävän systeemisen hoidon käyttäjillä vaihtelee kaksinkertaisesta 12-kertaiseen verrattuna niihin naisiin, jotka eivät käytä tätä hoitoa. Riskin suuruus määräytyy sekä hoidon keston että estrogeeniannoksen mukaan. Hoidon lopettamisen jälkeen riski pysyy suurentuneena vähintään 10 vuoden ajan.

Systeemisestä altistuksesta (hormonikorvaushoito) on laadittu riskiestimaatteja. [Kauppanimi]-valmisteen turvallisuutta kohdun limakalvon osalta tavallista pidemmän hoidon ja toistuvien hoitajaksojen aikana ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa, joten sitä ei tiedetä. Koska [kauppanimi]-hoitoon liittyy systeeminen altistus, enintään neljän viikon pituista kertahoitajaksoa pidempää hoitoa ei suositella (ks. kohta 4.2).

Jos missä tahansa hoidon vaiheessa ilmaantuu verenvuotoa tai tiputteluvuotoa tai jos vuoto jatkuu hoidon jälkeen, sen syy on selvitettävä, ja kohdun limakalvolta on tarvittaessa otettava kudoksenäyte limakalvon pahanlaatuisten muutosten poissulkemiseksi.

Potilaita on kehotettava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos [kauppanimi]-hoidon aikana ilmaantuu verenvuotoa tai tiputteluvuotoa.

Pelkkä estrogeenistimulaatio voi johtaa endometrioosin jäännöspesäkkeiden premaligneihin tai pahanlaatuisiin muutoksiin. Sen vuoksi on aihetta varovaisuuteen, kun tätä valmistetta käytetään naisilla, joilta on poistettu kohtu endometrioosin vuoksi etenkin, jos heillä tiedetään olevan jäänteitä endometrioosista.

### Rintasyöpä

Kokonaisnäyttö viittaa siihen, että rintasyövän riski on suurentunut estrogeenin ja progestageenin yhdistelmää käyttävillä naisilla ja mahdollisesti myös naisilla, jotka saavat pelkästään estrogeenia sisältävää hormonikorvaushoitoa, mutta tällöin riskiin vaikuttaa se, kauanko nainen on saanut hormonikorvaushoitoa.

WHI-tutkimuksessa ei havaittu, että pelkästään estrogeenia sisältävää hormonikorvaushoitoa käyttävien naisten, joilta on poistettu kohtu, rintasyöpäriski olisi suurentunut. Havainnoivien tutkimusten osalta on ilmoitettu enimmäkseen siitä, että rintasyövän diagnosoimista koskeva riski on suurentunut hieman, mutta se on silti huomattavasti pienempi kuin estrogeenin ja progestageenin yhdistelmän käyttäjillä.

Riskin suureneminen ilmenee muutaman vuoden käytön jälkeen mutta se palautuu perustasolle muutaman (enintään viiden vuoden) kuluttua hoidon lopettamisesta.

Hormonikorvaushoito, varsinkin estrogeenia ja progestageenia sisältävä yhdistelmähoito, lisää rauhaskudoksen tiiviyttä mammografiakuivissa, mikä saattaa vaikeuttaa rintasyövän havaitsemista röntgenkuivista.

### Munasarjasyöpä

Munasarjasyöpä on huomattavasti harvinaisempi kuin rintasyöpä.

Laajasta meta-analyysistä saatu epidemiologinen näyttö viittaa siihen, että pelkästään estrogeenia sisältäviä tai estrogeenin ja progestageenin yhdistelmää sisältäviä hormonikorvausvalmisteita käyttävillä naisilla on hieman suurentunut munasarjasyövän riski, joka tulee ilmeiseksi viiden vuoden käytön aikana ja pienenee vähitellen käytön lopettamisen jälkeen.

Jotkin tutkimukset, kuten WHI-tutkimus, viittaavat siihen, että hormonikorvaushoidon yhdistelmävalmisteiden käyttöön saattaa liittyä vastaava tai hieman pienempi riski (ks. kohta 4.8).

### Laskimotromboembolia

Hormonikorvaushoitoon liittyy laskimotromboembolian eli syvän laskimotukoksen tai keuhkoembolian kehittymisen 1,3–3-kertainen riski. Tällaisen tapahtuman ilmaantuminen on todennäköisempää hormonikorvaushoidon ensimmäisenä vuotena kuin myöhemmin.

Potilailla, joilla tiedetään olevan tromboembolisia häiriöitä, on suurentunut laskimotromboembolian riski, jota hormonikorvaushoito voi lisätä. Sen vuoksi hormonikorvaushoito on vasta-aiheinen näillä potilailla (ks. kohta 4.3).

Yleisesti tiedettyjä laskimotromboembolian riskitekijöitä ovat estrogeenien käyttö, ikääntyminen, suuret leikkaukset, pidempiaikainen immobilisaatio, lihavuus (painoindeksi > 30 kg/m<sup>2</sup>), raskaus/postpartaalivaihe, systeeminen lupus erytematosus (SLE) ja syöpä. Siitä, mikä merkitys suonikohjuilla mahdollisesti on laskimotromboembolian kehittymisessä, ei ole yksimielisyyttä.

Kuten kaikkien leikkauksen läpikäyneiden potilaiden kanssa, leikkauksen jälkeen on ryhdyttävä laskimotromboemboliaa ehkäiseviin toimiin. Jos elektiivisen leikkauksen jälkeen seuraa pidempi immobilisaatio, on suositeltavaa keskeyttää [kauppanimi]-hoito. Naisille, jotka eivät ole itse sairastaneet laskimotromboemboliaa mutta joiden lähisukulaisella on ollut se nuorena, voidaan tarjota seulontaa sen jälkeen, kun seulonnan rajoitukset on selvitetty perusteellisesti (seulonnassa löydetään vain pieni osuus trombofiliisistä häiriöistä).

Jos todetaan sellainen trombofiliinen häiriö, joka eroaa perheenjäsenillä olleista trombooseista, tai jos häiriö on vakava (esimerkiksi antitrombiinin, proteiini S:n tai proteiini C:n puutokset tai puutosten yhdistelmä), hormonikorvaushoito on vasta-aiheista.

Niiden naisten osalta, joilla jo on krooninen antikoagulanttihoito, hormonikorvaushoidon käytön hyöty ja riskit on punnittava huolellisesti.

Jos laskimotromboembolia kehittyy tällä lääkkeellä annettavan hoidon aloittamisen jälkeen, hoito on keskeytettävä. Potilaita on kehotettava ottamaan yhteyttä lääkäriin heti, jos he havaitsevat mahdollisen tromboembolian oireen (esimerkiksi säären kivulias turvotus, äkillinen rintakipu, hengenahdistus).

### Sepelvaltimotauti

Satunnaistetuista kontrolloiduista tutkimuksista ei ole saatu näyttöä siitä, että estrogeenin ja progestageenin yhdistelmää taikka pelkästään estrogeenia sisältävä hormonikorvaushoito suojaisi tätä hoitoa käyttäviä naisia sydäninfarktilta siitä riippumatta, onko heillä sepelvaltimotauti vai ei.

Satunnaistettuun kontrolloituun tutkimukseen perustuvassa aineistossa ei havaittu, että pelkästään estrogeenia sisältävää hoitoa käyttävien naisten, joilta on poistettu kohtu, sepelvaltimotaudin riski olisi suurentunut.

### Iskeeminen aivohalvaus

Estrogeenin ja progestageenin yhdistelmällä ja pelkästään estrogeenilla annettavaan hoitoon liittyy jopa 1,5 kertaa suurentunut iskeemisen aivohalvauksen riski. Suhteellinen riski ei muutu iän tai ajan myötä vaihdevuosien jälkeen. Koska ikä kuitenkin vaikuttaa aivohalvauksen perusrisktiin, hormonikorvaushoitoa saavien naisten kokonaisriski suurenee iän myötä.

## Muut sairaudet

Estrogeenit voivat aiheuttaa nesteen kertymistä, ja sen vuoksi sydämen tai munuaisten vajaatoiminnasta kärsiviä potilaita on seurattava tarkoin.

Naisia, joilla on hypertriglyseridemia, on seurattava tiiviisti estrogeeni- tai hormonikorvaushoidon aikana, koska tämän sairauden ja estrogeenikorvaushoidon yhteydessä on ilmoitettu harvinaisista tapauksista, joissa plasman triglyseridipitoisuus suurenee niin paljon, että seurauksena on haimatulehdus.

Estrogeenit kasvattavat tyroksiinia sitovan globuliinin (TBG:n) pitoisuutta, mikä johtaa verenkierrossa olevan kilpirauhashormonin kokonaispitoisuuden suurenemiseen (valkuaisaineeseen sitoutuneen jodin (PBI:n) perusteella mitattuna) sekä T4-hormonin pitoisuuden (pylväskromatografian tai radioimmunoanalyysin perusteella mitattuna) tai T3-hormonin pitoisuuden (radioimmunoanalyysin perusteella mitattuna) suurenemiseen. T3-resiinin takaisinotto pienenee, mikä vastaa TBG-arvon kohoamista. Vapaan T4:n ja vapaan T3:n pitoisuudet eivät muutu. Muiden sitovien proteiinien, kuten kortikoidia sitovan globuliinin (CBG:n) ja sukupuolihormonia sitovan globuliinin (SHBG:n), pitoisuus seerumissa voi suurentua, jolloin myös verenkierrossa olevien kortikosteroidien ja sukupuolisteroidien pitoisuus lisääntyy. Vapaan tai biologisesti aktiivisen hormonin pitoisuudet eivät muutu. Muut plasman proteiinipitoisuudet voivat suurentua (angiotensinogeeni/reniinin substraatti, alfa-1-antitrypsiini, keruloplasmiini).

Hormonikorvaushoito ei paranna kognitiivisia toimintoja. WHI-tutkimuksesta on saatu jonkin verran näyttöä todennäköisen dementian riskin suurenemisesta naisilla, jotka aloittavat jatkuvan yhdistelmähormonikorvaushoidon tai pelkästään estrogeenia sisältävän hormonikorvaushoidon yli 65-vuotiaana.

## **Paikalliset haittavaikutukset**

Emättimensisäisesti käytettävä asetini voi aiheuttaa vähäisiä paikallisia vammoja etenkin naisilla, joiden emättimen atrofia on vakava.

Apuaineet bentsyylialkoholi ja setyylistearyylialkoholi

*[Montavit-valmisteiden yhteydessä on käytettävä vain seuraavaa lausetta yllä olevan lauseen sijasta]*

Apuaineet bentsyylialkoholi, setyylistearyylialkoholi ja propyleeniglykoli

Tämä lääkevalmiste sisältää [määrä milligrammoina] bentsyylialkoholia yhdessä asetinannoksessa. Bentsyylialkoholi voi aiheuttaa lievää paikallista ärsytystä.

Tämä lääkevalmiste sisältää setyylistearyylialkoholia, joka voi aiheuttaa paikallista ihoärsytystä (esimerkiksi kosketusihottumaa).

*[Montavit-valmisteissa on oltava lisämaininta tässä]*

Tämä lääkevalmiste sisältää [määrä milligrammoina] propyleeniglykolia yhdessä asetinannoksessa

- **Kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

*[Tämän kohdan nykyinen teksti on korvattava alla olevalla tekstillä]*

[Kauppanimi]-valmisteen yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa ei ole tutkittu.

Estrogeenien metabolia voi kuitenkin lisääntyä, jos samanaikaisesti käytetään lääkkeitä, joiden tiedetään indusoivan lääkkeitä metaboloivia entsyymejä, etenkin sytokromi P450 -entsyymejä, kuten kouristuslääkkeitä (esimerkiksi fenobarbitaali, fenytoiini, karbamatsepiini) ja infektiolääkkeitä (esimerkiksi rifampisiini, rifabutiini, nevirapiini, efavirensi).

Vaikka ritonaviirin ja nelfinaviirin tiedetään olevan vahvoja estäjiä, ne kuitenkin ilmentävät indusoivia ominaisuuksia, kun niitä käytetään samanaikaisesti steroidihormonien kanssa. Mäkikuismaa (hypericum perforatum) sisältävät kasvirohdosvalmisteet voivat indusoida estrogeenien metaboliaa.

Kliinisesti tarkasteltuna estrogeenien lisääntynyt metabolia voi johtaa tehon heikentymiseen ja muutokseen kohdun vuotoprofiilissa.

Emättimen kautta annosteltaessa vältetään ensireitin vaikutus maksassa, joten entsyymien indusoiden vaikutus emättimeen laitettavia estrogeeneja käytettäessä voi olla pienempi kuin suun kautta otettavien hormonien yhteydessä.

- **Kohta 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

*[Alla oleva teksti on lisättävä tähän kohtaan ja nykyinen teksti on poistettava]*

#### **Raskaus**

[Kauppanimi] on vasta-aiheinen raskauden aikana. Jos nainen tulee raskaaksi [kauppanimi]-hoidon aikana, hoito on lopetettava välittömästi. Useimpien tähän mennessä tehtyjen epidemiologisten tutkimusten, joissa on tarkasteltu tahatonta sikiön altistumista estrogeeneille, tulokset eivät viittaa teratogeeniseen tai sikiötoksiin vaikutuksiin.

#### **Imetys**

[Kauppanimi]-valmistetta ei saa käyttää imetyksen aikana.

- **Kohta 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

*[Alla oleva teksti on lisättävä tähän kohtaan ja nykyinen teksti on poistettava]*

[Kauppanimi] ei todennäköisesti vaikuta tarkkaavaisuuteen tai koordinaatiokykyyn.

- **Kohta 4.8 Haittavaikutukset**

*[Alla oleva teksti on lisättävä tähän kohtaan ja nykyinen teksti on poistettava]*

#### **Kokemukset markkinoille saattamisen jälkeen**

[Kauppanimi]-valmisteesta on ilmoitettu seuraavia haittavaikutuksia:

Elinluokka (MedDRA)	Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000 - < 1/100$ )	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Ohimenevä lievä paikallinen ärsytys (esim. kutina, polttelu). Vähäinen vuoto	Ihon yliherkkyysoireet (allerginen kosketusihottuma)



Tabletteina tai transdermaalisina valmisteina käytettävästä estrogeenihoidosta on ilmoitettu seuraavia haittavaikutuksia (luokkavaikutukset):

Elinluokka	Yleinen ≥ 1/100 - < 1/10 (≥ 1 % ja <10 %)	Melko harvinainen > 1/1 000 - <1/100 (> 0,1 % ja <1 %)
Infektiot		Emätintulehdus ja emättimen hiivatulehdus
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys
Psyykkiset häiriöt	Masennus	Seksuaalisen halun muutokset, mielialahäiriöt
Hermosto		Huimaus, päänsärky, migreeni, ahdistuneisuus
Silmät		Piilolinssi-intoleranssi
Verisuonisto		Laskimotukos, keuhkoembolia
Ruoansulatuselimistö		Pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu
Maksa ja sappi		Sappirakon sairaus
Iho ja ihonalainen kudos	Hiustenlähtö	Maksaläiskät/melasmät, hirsutismi, kutina, ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkivut, jalkojen lihaskrampit	
Sukupuolielimet ja rinnat	Epänormaali verenvuoto kohdusta (läpäisy-/tiputteluvuoto), rintojen kipu, rintojen arkuus, rintojen suurentuminen, nestevuoto rinnasta, leukorrea	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Turvotus
Tutkimukset	Painon muutokset (pieneneminen tai suureneminen), triglyseridiarvon suureneminen	

## Muut riskit

Estrogeeni-progestogeenihoidon yhteydessä on ilmoitettu myös muista haittavaikutuksista.

- Ihon ja ihonalaiset häiriöt: erythema multiforme, erythema nodosum, verisuonisyntyinen purppura
- Todennäköinen dementia yli 65-vuotiaana (ks. kohta 4.4)
- Sappirakon sairaus

## Rintasyövän riski

- Naisilta, jotka ovat käyttäneet estrogeeni-progestogeeniyhdistelmähoitoa yli viiden vuoden ajan, on ilmoitettu jopa kaksi kertaa suurentuneesta riskistä saada rintasyöpä.
- Pelkkää estrogeenia sisältävää hoitoa saavien naisten mahdollinen suurentunut riski on merkittävästi pienempi kuin estrogeenin ja progestogeenin yhdistelmää saavien naisten riski.
- Riskin suuruus määräytyy käytön keston mukaan (ks. kohta 4.4).
- Seuraavaksi esitellään tulokset suurimmasta satunnaistetusta lumelääkekontrolloidusta tutkimuksesta (WHI-tutkimus) ja suurimmasta epidemiologisesta tutkimuksesta (MWS).

## **Million Women -tutkimus – arvioitu rintasyöpään liittyvä lisäriski viiden vuoden käytön jälkeen**

<b>Ikäryhmä (vuotta)</b>	<b>Lisätapaukset tuhatta sellaista naista kohti, jotka ovat käyttäneet hormonikorvaushoitoa viiden vuoden ajanjaksolla*</b>	<b>Riskisuhde<sup>#</sup></b>	<b>Lisätapaukset tuhatta hormonikorvaushoidon käyttäjää kohti viiden vuoden aikana (95 prosentin luottamusväli)</b>
<b>Vain estrogeenia sisältävä hormonikorvaushoito</b>			
50 – 65	9 – 12	1,2	1 – 2 (0 – 3)
<b>Estrogeenin ja progestogeenin yhdistelmä</b>			
50 – 65	9 – 12	1,7	6 (5 – 7)

\*Tiedot perustuvat kehittyneiden maiden perusilmaantuvuuteen.  
#Kokonaisriskisuhde. Riskisuhde ei ole vakio vaan suurenee lääkkeiden käytön jatkuessa pidempään  
Huomaus: Koska rintasyövän perusilmaantuvuus vaihtelee EU-maittain, myös rintasyöpään liittyvien lisätapausten määrä vaihtelee suhteellisesti.

## **US WHI -tutkimukset – rintasyöpään liittyvä lisäriski viiden vuoden käytön jälkeen**

<b>Ikäryhmä (vuotta)</b>	<b>Ilmaantuvuus tuhatta naista kohti lumelääkeryhmässä viiden vuoden ajanjaksolla</b>	<b>Riskisuhde ja 95 prosentin luottamusväli</b>	<b>Lisätapaukset tuhatta hormonikorvaushoidon käyttäjää kohti viiden vuoden aikana (95 prosentin luottamusväli)</b>
<b>Konjugoitu hevosestrogeeni yksinään</b>			
50 – 79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6 – 0)*
<b>Konjugoitu hevosestrogeeni + medroksiprogesteroniasetaatti (estrogeeni ja progestogeeni)<sup>#</sup></b>			
50 – 79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0 – 9)

\*WHI-tutkimukseen osallistuneet naiset, joilta oli poistettu kohtu ja joilla ei havaittu rintasyöpärisikin suurenemista.  
# Kun analyysi rajattiin naisiin, jotka eivät olleet käyttäneet hormonikorvaushoitoa ennen tutkimusta, suurentunut riski ei ollut ilmeinen hoidon viiden ensimmäisen vuoden aikana. Viiden vuoden jälkeen riski oli suurempi kuin niillä naisilla, jotka eivät käyttä hormonikorvaushoitoa.

### Kohdun limakalvon liikakasvu ja karsinooma

#### Vaihdevuodet ohittaneet naiset, joilla on kohtu

Kohdun limakalvon syövän riski on noin viidellä tuhannesta naisesta, joilla on kohtu ja jotka eivät käytä hormonikorvaushoitoa. Pelkästään estrogeenia sisältävän hoidon keston ja estrogeeniannoksen mukaan kohdun limakalvon syövän riskin suureneminen vaihteli epidemiologisissa tutkimuksissa siten, että lisätapauksia oli 5–55 tuhatta 50–65-vuotiasta naista kohti.

#### Munasarjasyöpä

Pelkkää estrogeenia sisältävän tai estrogeenin ja progestageenin yhdistelmää sisältävän hormonikorvaushoidon käyttöön on liitetty pieni munasarjasyövän riskin suureneminen (ks. kohta 4.4).

Yhteensä 52 epidemiologisen tutkimuksen meta-analyysissä havaittiin, että hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla oli suurempi munasarjasyövän riski kuin naisilla, jotka eivät olleet koskaan käyttäneet hormonikorvaushoitoa (riskisuhde 1,43, 95 prosentin luottamusväli 1,31–1,56). Iältään 50–54-vuotiailla naisilla, jotka käyttävät hormonikorvaushoitoa viisi vuotta, tämä johtaa noin yhteen lisätapaukseen 2 000 käyttäjää kohden. Iältään 50–54-vuotiailla naisilla, jotka eivät käytä hormonikorvaushoitoa, munasarjasyöpä todetaan viiden vuoden aikana noin kahdella naisella 2 000:sta.

#### Laskimotromboembolian riski

Hormonikorvaushoitoon liittyy laskimotromboembolian eli syvän laskimotukoksen tai keuhkoembolian kehittymisen 1,3–3 kertaa suurempi suhteellinen riski. Tällaisen tapahtuman ilmaantuminen on todennäköisempää hormonihoidon ensimmäisenä vuotena kuin myöhemmin (ks. kohta 4.4). Seuraavassa esitetään WHI-tutkimusten tulokset:

#### **WHI-tutkimukset – laskimotromboemboliaan liittyvä lisäriski viiden vuoden käytön aikana**

<b>Ikäryhmä (vuotta)</b>	<b>Ilmaantuvuus tuhatta naista kohti lumelääkeryhmässä viiden vuoden aikana</b>	<b>Riskisuhde ja 95 prosentin luottamusväli</b>	<b>Lisätapaukset tuhatta käyttäjää kohti</b>
<b>Vain suun kautta otettava estrogeeni*</b>			
50 – 79	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3 – 10)
<b>Suun kautta otettava estrogeenin ja progestogeenin yhdistelmä</b>			
50 – 79	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1 –13)
<i>*Tutkimus naisilla, joilta on poistettu kohtu</i>			

#### Sepelvaltimotaudin riski

Sepelvaltimotaudin riski on hieman suurentunut estrogeenin ja progestogeenin yhdistelmällä annettavan hormonikorvaushoidon käyttäjillä, jotka ovat yli 60-vuotiaita (ks. kohta 4.4).

#### Iskeemisen aivohalvauksen riski

Pelkästään estrogeenilla sekä estrogeenin ja progestogeenin yhdistelmällä annettavaan hoitoon liittyy jopa 1,5 kertaa suurentunut iskeemisen aivohalvauksen suhteellinen riski. Aivoverenvuodon aiheuttaman halvauksen riski ei ole suurentunut hormonikorvaushoidon käytön aikana.

Ikä ja lääkityksen käytön kesto eivät vaikuta tähän suhteelliseen riskiin, mutta koska ikä vaikuttaa perusriskiin voimakkaasti, aivohalvauksen kokonaisriski suurenee hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla iän myötä (ks. kohta 4.4).

## Yhdistetyt WHI-tutkimukset – iskeemiseen aivohalvaukseen\* liittyvä lisäriski viiden vuoden käytön aikana

Ikäryhmä (vuotta)	Ilmaantuvuus tuhatta naista kohti lumelääkeryhmässä 5 vuotta	Riskisuhde ja 95 prosentin luottamusväli	Lisätapaukset tuhatta käyttäjää kohti viiden vuoden aikana
50 – 59	8	1,3 (1,1– 1,6)	3 (1 –5)

*\*Iskeemistä ja aivoverenvuodosta johtuvaa aivohalvausta ei eroteltu.*

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V\* luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

*[\*Painetun materiaalin osalta ohjeet ovat selityksin varustetussa QRD-mallipohjassa.]*

- **Kohta 4.9 Yliannostus**

*[Seuraava teksti on lisättävä tähän kohtaan. Kohdan nykyinen teksti on poistettava.]*

Jos [kauppanimi]-valmistetta otetaan vahingossa tai tarkoituksellisesti suuria määriä, voi ilmaantua haittavaikutuksia, kuten maha-suolikanavan oireita, pahoinvointia jne. Niitä hoidetaan oireenmukaisesti.

- **Kohta 5.1 Farmakodynamiikka**

[...]

*[Seuraava teksti on esitettävä tässä kohdassa.]*

Vaikuttava aine, synteettinen 17 $\beta$ -estradioli, on kemiallisesti ja biologisesti identtinen endogeenisen ihmisen estradiolin kanssa.

Emättimensisäisesti käytettävä estrogeeni lievittää estrogeenin puutteesta johtuvan atrofisen emätintulehduksen oireita vaihdevuodet ohittaneilla naisilla.

Emätinoireet helpottuvat hoidon neljän ensimmäisen viikon aikana.

- **Kohta 5.2 Farmakokinetiikka**

*[Seuraava teksti on lisättävä tähän kohtaan. Kohdan nykyinen teksti on poistettava.]*

Emättimensisäisesti käytettynä estradioli imeytyy emättimen epiteelistä ja kulkeutuu verenkiertoon pitoisuuksina, jotka ylittävät postmenopausaalisten arvojen vaihteluvälin.

Seuraavat arvot on määritetty sen jälkeen, kun potilaalle annettiin 2 g:n kerta-annos [kauppanimi]-valmistetta (määrä vastaa 200  $\mu$ g:ta E2:ta): AUC<sub>0-36</sub> = 1 285,2 pg/ml\*h ja C<sub>max</sub> = 103,5 pg/ml. E2:n puoliintumisajan geometrinen keskiarvo oli 5,05 tuntia, mutta yksilöiden välinen vaihtelu oli suurta.

Neljän viikon moniannostutkimuksessa seerumin estradiolipitoisuuden keskiarvo lähtötilanteessa ja vähimmäispitoisuus (arvioituna noin 36 tunnin kuluttua tutkimuslääkkeen viimeisestä antokerrasta) olivat 6,4 pg/ml ja 15,1 pg/ml. Tässä tutkimuksessa ei mitattu  $C_{max}$ -arvoja.

Estradioli metaboloituu nopeasti maksassa ja maha-suolikanavassa estroniksi ja lopulta estrioliksi. Estradiolin muuntuminen estrioliksi on pysyvää. Yli 95 prosenttia estriolista erittyy virtsaan, yleensä glukuronidina.

- **Kohta 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

*[Seuraava teksti on lisättävä tähän kohtaan. Kohdan nykyinen teksti on poistettava.]*

17 $\beta$ -estradioli on hyvin tunnettu aine. Ei-kliinisistä tutkimuksista ei saatu sellaista kliinisen turvallisuuden kannalta merkityksellistä lisätietoa, jota ei jo olisi mainittu valmisteyhteenvedon muissa kohdissa.

## B. Myyntipäällysmarkinnat

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**  
**{PAKKAUSTYYPPI}**

### **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

{(Kauppanimi) vahvuus (yksikössä mikrogrammaa/g) lääkeumuoto}

{vaikuttava(t) aine(et)}

[...]

**Ulkopakkauksessa on oltava seuraava teksti**

### **7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

*[Seuraava teksti on esitettävä laatikossa tässä kohdassa]*

Saa käyttää enintään neljä viikkoa

[...]

**Sisäpakkauksessa on oltava seuraava teksti**

### **5. MUUTA**

*[Seuraava teksti on esitettävä laatikossa tässä kohdassa]*

Saa käyttää enintään neljä viikkoa

## C. Pakkausseloste

- **Kohta 1: Mitä [kauppanimi] on ja mihin sitä käytetään?**

[Seuraava teksti on esitettävä tässä kohdassa.]

[Kauppanimi] kuuluu emättimensisäisesti käytettävä hormonikorvaushoito -nimisten lääkkeiden ryhmään.

Sillä lievitetään vaihdevuosiin liittyviä emätinoireita, kuten emättimen kuivuutta tai ärsytystä. Lääketieteessä tätä tilaa kutsutaan nimellä "atrofinen emätintulehdus". Nämä oireet johtuvat siitä, että estrogeenin määrä kehossa vähenee. Tämä on luonnollista vaihdevuosien jälkeen.

[Kauppanimi] vaikuttaa korvaamalla estrogeenia, jota naisen munasarjat normaalisti tuottavat. Sitä laitetaan emättimeen, ja hormoni vapautuu siis siellä, missä sitä tarvitaan. Tämä voi lievittää emätinvaivoja.

- **Kohta 2: Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät [kauppanimi]-valmistetta?**

[Tämän kohdan nykyinen teksti on poistettava ja korvattava alla olevalla tekstillä]

[Kauppanimi]-hoidon aikana plasman estradiolipitoisuus suurenee vaihdevuodet ohittaneiden naisten normaaliarvoja suuremmaksi. Turvallisuuden vuoksi sinun tulee käyttää [kauppanimi]-valmistetta enintään neljä viikkoa.

Älä käytä [kauppanimi]-valmistetta, jos käytät muita hormonikorvaushoitovalmisteita, kuten estrogeenitabletteja, -laastareita tai -geeliä kuumien aaltojen hoitoon tai osteoporoosin estämiseen.

### Sairaushistoria ja säännöllinen seuranta

Hormonikorvaushoidon käyttöön liittyy riskejä, jotka on otettava huomioon, kun harkitaan [kauppanimi]-valmisteen käytön aloittamista tai jatkamista.

Ennen kuin aloitat hormonikorvaushoidon, lääkäri kysyy sinulta sekä omaan että sukusi sairaushistoriaan liittyviä kysymyksiä. Lääkäri tekee tarvittaessa myös fyysisen tutkimuksen. Siihen voi sisältyä tarvittaessa rintojen tutkimus ja/tai gynekologinen sisätutkimus.

Käy myös säännöllisesti rintasyöpäseulonnassa sen mukaan, mitä lääkäri suosittelee.

- **Älä käytä [kauppanimi]-valmistetta,**

jos jokin seuraavista koskee sinua. Jos et ole varma, koskeeko jokin seuraavista sinua, keskustele lääkärin kanssa ennen [kauppanimi]-valmisteen käyttämistä.

Älä käytä [kauppanimi]-valmistetta, jos

- olet allerginen (yliherkkä) estradiolille tai jollekin muulle [kauppanimi]-valmisteen sisältämälle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- sinulla on tai on ollut rintasyöpä tai jos sinulla epäillään olevan se
- sinulla on tai on ollut estrogeeneille herkkä syöpä, kuten kohdun limakalvon syöpä, tai jos sinulla epäillään olevan se
- sinulla on selittämättömästi syystä johtuvaa verenvuotoa emättimestä
- sinulla on kohdun limakalvon liiallista paksuuntumista (limakalvon liikakasvua), jota ei hoideta

- sinulla on tai on ollut verisuonitukos (tromboosi), esimerkiksi sääriässä (syvä laskimotromboosi) tai keuhkoissa (keuhkoembolia)
- sinulla on veren hyytymishäiriö (kuten proteiini C:n, proteiini S:n tai antitrombiinin puutos)
- sinulla on tai on äskettäin ollut valtimotukoksista johtuva sairaus, kuten sydänkohtaus, aivohalvaus tai angina pectoris
- sinulla on tai on ollut maksasairaus eivätkä maksan toimintaa mittaavien verikokeiden arvot ole palautuneet normaaleiksi
- sinulla on porfyria-niminen harvinainen verisairaus, joka on perinnöllinen.

Jos jokin edellä mainituista tiloista ilmaantuu sinulle ensimmäisen kerran [kauppanimi]-hoidon aikana, lopeta sen käyttäminen heti ja ota yhteyttä lääkäriin välittömästi.

- o **Milloin on syytä erityiseen varovaisuuteen [kauppanimi]-hoidon yhteydessä?**

Kerro lääkärille, jos sinulla on tai on joskus ollut jokin seuraavista sairauksista, ennen kuin aloitat hoidon, koska ne voivat uusiutua tai pahentua <kauppanimi>-hoidon aikana. Jos niin tapahtuu, sinun täytyy käydä lääkärillä useammin seurantatarkastuksissa.

- kohdunsisäiset fibroidit
- kohdun limakalvon kasvaminen kohdun ulkopuolella (endometriosis) tai sairastettu kohdun limakalvon liikakasvu (kohdun limakalvon hyperplasia)
- verisuonitukosten kehittymisen suurentunut riski (ks. kohta "Verisuonitukokset (tromboosi)")
- estrogeenille herkän syövän kehittymisen suurentunut riski (esimerkiksi rintasyövän sairastanut äiti, sisko tai isoäiti)
- korkea verenpaine
- maksasairaus, kuten hyvänlaatuinen maksakasvain
- diabetes
- sappikivet
- migreeni tai vaikea päänsärky
- kehon moniin elimiin vaikuttava immuunijärjestelmän sairaus (systeminen lupus erythematosus, SLE (eli punahukka))
- epilepsia
- astma
- tärykalvoon ja kuuloon vaikuttava sairaus (otoskleroosi)
- veren suuri rasvapitoisuus (korkea triglyseridiarvo)
- sydän- tai munuaisongelmista johtuva nesteen kertyminen.

- o **Lopeta [kauppanimi]-valmisteen käyttö välittömästi ja kerro lääkärillesi heti,**

jos huomaat jonkin seuraavista hormonikorvaushoidon aikana:



- mikä tahansa kohdassa "ÄLÄ KÄYTÄ [kauppanimi]-valmistetta" mainittu sairaus
- ihon tai silmänvalkuaisten kellertyminen (keltatauti); se voi olla maksasairauden merkki
- verenpaineen huomattava kohoaminen (oireita voivat olla esimerkiksi päänsärky, väsymys ja huimaus)
- migreeninkaltaiset päänsäryt, joita ilmaantuu ensimmäisen kerran
- jos tulet raskaaksi
- jos huomaat merkkejä verisuonitukoksista, joita ovat esimerkiksi
  - säärtien kivulias turvotus ja punoitus
  - äkillinen rintakipu
  - hengitysvaikeudet.

Katso lisätietoja kohdasta "Verisuonitukokset (tromboosi)".

## **Hormonikorvaushoito ja syöpä**

Kohdun limakalvon liiallinen paksuuntuminen (kohdun limakalvon hyperplasia) ja kohdun limakalvon syöpä

Pelkästään estrogeenia sisältävän hormonikorvaushoidon käyttö lisää kohdun limakalvon liikakasvun (hyperplasian) ja kohdun limakalvon syövän riskiä.

Hoitoon ei tarvitse lisätä progestageenia, jos [kauppanimi]-valmistetta käytetään enintään neljän viikon ajan. Jos [kauppanimi]-valmistetta käytetään kuitenkin suositeltua kauemmin, kohdun limakalvon liikakasvuun liittyvää riskiä ei tunneta.

Jos sinulle ilmaantuu verenvuotoa tai tiputteluvuotoa tai jos nämä vuodot jatkuvat, kun olet lopettanut [kauppanimi]-valmisteen käytön, varaa aika lääkärille. Vuoto voi olla merkki kohdun limakalvon paksuuntumisesta.

## **Rintasyöpä**

On näyttöä siitä, että estrogeenin ja progestageenin yhdistelmän ja mahdollisesti myös pelkkää estrogeenia sisältävän hormonikorvaushoidon käyttö suurentaa rintasyövän riskiä. Lisäriski vaikuttaa se, miten kauan käytät hormonikorvaushoitoa. Lisäriski ilmaantuu muutaman vuoden aikana. Se kuitenkin palautuu normaaliksi muutaman vuoden (enintään viiden vuoden) kuluessa hoidon lopettamisesta.

Naisilla, joilta on poistettu kohtu ja jotka käyttävät vain estrogeenia sisältävää hormonikorvaushoitoa viiden vuoden ajan, rintasyövän riskin on todettu suurentuneen vain hieman tai ei lainkaan.

## **Vertailu**

Sellaisilla 50–79-vuotiailla naisilla, jotka eivät käytä hormonikorvaushoitoa, rintasyöpä diagnosoidaan keskimäärin 9–17 naisella tuhannesta viiden vuoden ajanjaksolla. Niistä 50–79-vuotiaista naisista, jotka käyttävät estrogeenia ja progestageenia sisältävää hormonikorvaushoitoa viiden vuoden ajan, rintasyöpä diagnosoidaan 13–23 naisella tuhannesta käyttäjästä (ts. 4–6 lisätapausta).

Tutki rintasi säännöllisesti. Mene lääkäriin, jos huomaat jonkin seuraavista muutoksista:

- kuoppia ihossa
- muutoksia näanneissä
- kyhmyjä, jotka voit nähdä tai tuntea.

Lisäksi sinun kannattaa käydä rintasyövän joukkoseulonnoissa (mammografioissa), kun saat kutsun kunnalliseen seulontaan. Rintasyövän joukkoseulonnassa on tärkeää, että kerrot röntgenhoitajalle / terveydenhuollon ammattilaiselle, joka ottaa röntgenkuvat, että käytät hormonikorvaushoitoa, koska tämä lääkitys voi lisätä rintakudoksen tiiviyttä, mikä taas voi vaikuttaa mammografiakuvien laatuun. Jos rintakudoksen tiiviys on lisääntynyt, mammografialla ei välttämättä havaita kaikkia kyhmyjä.

## **Munasarjasyöpä**

Munasarjasyöpä on harvinainen – huomattavasti harvinaisempi kuin rintasyöpä. Pelkkää estrogeeniä sisältävän tai estrogeenin ja progestageenin yhdistelmää sisältävän hormonikorvaushoidon käyttöön on yhdistetty hieman suurentunut munasarjasyövän riski.

Munasarjasyövän riski vaihtelee iän mukaan. Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka eivät käytä hormonikorvaushoitoa, noin kahdella naisella 2 000:sta todetaan munasarjasyöpä viiden vuoden

aikana. Naisilla, jotka ovat käyttäneet hormonikorvaushoitoa viiden vuoden ajan, todetaan noin 3 tapausta 2 000:ta käyttäjää kohden (eli noin yksi lisätapaus).

### **Hormonikorvaushoidon vaikutus sydämeen ja verenkiertoon**

#### **Verisuonitukokset (tromboosi)**

Verisuonitukosten kehittymisen riski on hormonikorvaushoidon käyttäjillä noin 1,3–3 kertaa suurempi kuin niillä, jotka eivät käytä korvaushoitoa, etenkin hoidon ensimmäisen vuoden aikana.

Verisuonitukokset voivat olla vakavia, ja jos tukos kulkeutuu keuhkoihin, se voi aiheuttaa rintakipua, hengenahdistusta, pyörtymistä tai jopa kuoleman.

Verisuonitukosten kehittymisen todennäköisyys suurenee iän myötä ja silloin, jos jokin seuraavista koskee sinua. Ilmoita lääkärille, jos jokin näistä tilanteista koskee sinua:

- jos et pysty kävelemään pitkään aikaan ison leikkauksen, vamman tai sairauden vuoksi (ks. myös kohta 3, jos sinulle tehdään leikkaus)
- jos olet vakavasti ylipainoinen (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>)
- jos sinulla on veren hyytymiseen liittyvä ongelma, jota pitää hoitaa pitkän aikaa veren hyytymistä estävällä lääkkeellä
- jos lähisukulaisellasi on ollut verisuonitukos sääressä, keuhkoissa tai muussa elimessä
- jos sinulla on systeeminen lupus erytematosus (SLE)
- jos sinulla on syöpä.

Katso tietoja verisuonitukoksen merkeistä kohdasta "Lopeta [kauppanimi]-valmisteen käyttäminen ja mene lääkäriin välittömästi".

#### *Vertailu*

Kun tarkastellaan noin 50-vuotiaita naisia, jotka eivät käytä hormonikorvaushoitoa, viiden vuoden aikana keskimäärin 4–7 naiselle tuhannesta oletetaan kehittyvän verisuonitukos.

Niistä noin 50-vuotiaista naisista, jotka ovat käyttäneet estrogeenia ja progestogeenia sisältävää hormonikorvaushoitoa viiden vuoden ajan, verisuonitukos diagnosoidaan 9–12 naisella tuhannesta käyttäjästä (ts. 5 lisätapausta).

Niistä noin 50-vuotiaista naisista, joilta on poistettu kohtu ja jotka ovat käyttäneet pelkästään estrogeenia sisältävää hormonikorvaushoitoa viiden vuoden ajan, verisuonitukos diagnosoidaan 5–8 naisella tuhannesta käyttäjästä (ts. 1 lisätapaus).

#### **Sydänsairaus (sydänkohtaus)**

Ei ole näyttöä siitä, että hormonikorvaushoito ehkäisisi sydänkohtauksen.

Sydänsairauden kehittyminen on hieman todennäköisempää niillä yli 60-vuotiailla naisilla, jotka käyttävät estrogeenin ja progestageenin yhdistelmää sisältävää hormonikorvaushoitoa kuin niillä naisilla, jotka eivät käytä hormonikorvaushoitoa.

Niillä naisilla, joilta on poistettu kohtu ja jotka käyttävät pelkästään estrogeenia sisältävää hoitoa, riski sydänsairauden kehittymisestä ei ole suurentunut.

## **Aivohalvaus**

Riski saada aivohalvaus on hormonikorvaushoidon käyttäjillä noin 1,5 suurempi kuin niillä, jotka eivät käytä sitä. Hormonikorvaushoidosta johtuvan aivohalvauksen lisätapausten määrä suurenee iän myötä.

### *Vertailu*

Kun tarkastellaan noin 50-vuotiaita naisia, jotka eivät käytä hormonikorvaushoitoa, keskimäärin kahdeksan naisen tuhannesta odotetaan saavan aivohalvauksen viiden vuoden aikana. Kun tarkastellaan noin 50-vuotiaita naisia, jotka käyttävät hormonikorvaushoitoa, näitä tapauksia on 11 tuhatta naista kohti viiden vuoden aikana (eli kolme lisätapausta).

## **Muut sairaudet**

Hormonikorvaushoito ei ehkäise muistinmenetystä. On jonkin verran näyttöä siitä, että muistinmenetyksen riski suurenee hormonikorvaushoidon yli 65-vuotiaana aloittavilla naisilla. Puhu asiasta lääkärisi kanssa.

## **Paikalliset haittavaikutukset**

Emättimensisäisesti käytettävä asetin voi aiheuttaa pieniä paikallisia vammoja.

## **Lapset ja nuoret**

[Kauppanimi]-valmistetta ei saa käyttää lasten eikä nuorten hoitoon.

- **Muut lääkevalmisteet ja [kauppanimi]**

[Kauppanimi]-valmisteen yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa ei ole tutkittu.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, myös ilman reseptiä saatavia ja kasvirohdos- tai luonnonlääkevalmisteita.

Jotkin lääkkeet voivat heikentää [kauppanimi]-valmisteen vaikutusta. Tämä voi aiheuttaa epäsäännöllistä vuotoa. Tämä koskee seuraavia lääkkeitä:

- epilepsialäkkeet (esim. barbituraatit, fenytoiini ja karbamatsepiini)
- tuberkuloosiläkkeet (esim. rifampisiini ja rifabutiini)
- HIV-infektion hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. nevirapiini, efavirentsi, nelfinaviiri ja ritonaviiri)
- mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät kasvirohdosläkkeet.

## **Laboratoriotestit**

Jos olet menossa verikokeisiin, kerro lääkärille tai laboratoriohenkilökunnalle, että käytät [kauppanimi]-valmistetta, koska tämä lääke voi vaikuttaa joidenkin laboratoriotestien tuloksiin.

- **Raskaus ja imetys**

[Kauppanimi] on tarkoitettu ainoastaan vaihdevuodet ohittaneille naisille. Jos tulet raskaaksi, lopeta [kauppanimi]-valmisteen käyttö ja ota yhteyttä lääkäriin. [Kauppanimi]-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana.

- **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Ei tunnettuja vaikutuksia.

[Kauppanimi] sisältää bentsyylialkoholia ja setostearyylialkoholia

*[Montavit-valmisteiden yhteydessä on käytettävä seuraavaa lausetta]*

[Kauppanimi] sisältää bentsyylialkoholia, setyylialkoholia ja propyleeniglykolia.

Tämä lääkevalmiste sisältää [määrä milligrammoina] bentsyylialkoholia yhdessä asetinannoksessa. Bentsyylialkoholi voi aiheuttaa lievää paikallista ärsytystä.

Setostearyylialkoholi voi aiheuttaa paikallista ihoärsytystä (esim. kosketusihottumaa).

*[Montavit-valmisteiden tietoihin on lisättävä seuraava lause]*

Tämä lääkevalmiste sisältää [määrä milligrammoina] propyleeniglykolia yhdessä asetinannoksessa. Tämän lääkkeen sisältämä propyleeniglykoli voi vaikuttaa samalla tavalla kuin alkoholin juominen ja lisätä haittavaikutusten todennäköisyyttä. Propyleeniglykoli voi aiheuttaa ihoärsytystä.

- **Kohta 3: Miten [kauppanimi]-valmistetta käytetään?**

*[Alla oleva teksti on lisättävä tähän kohtaan ja nykyinen teksti on poistettava]*

Käytä [kauppanimi]-valmistetta aina täsmälleen tässä pakkauselosteessa annettujen ohjeiden mukaisesti. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Lääkäri pyrkii määräämään pienimmän annoksen, joka tehoaa oireisiisi, ja lääkettä on tarkoitus käyttää mahdollisimman lyhyen aikaa. Kerro lääkärille, jos koet, että tämä annos on liian suuri tai liian pieni.

- Voit aloittaa [kauppanimi]-valmisteen käytön sinulle parhaiten sopivana päivänä.
- [Kauppanimi] on emättimensisäisesti käytettävä voide.
- [Kauppanimi] on annosteltava emättimeen asettimella.
- Asetin on pestävä lämpimällä vedellä jokaisen käyttökerran jälkeen.
- Jos asetin vaurioituu, älä käytä sitä ja ilmoita siitä valmistajalle.

- Älä käytä [kauppanimi]-valmistetta juuri ennen yhdyntää tai liukuvoiteena. Näin vältetään mahdolliset haittavaikutukset kumppanille.
- Ole erityisen varovainen, kun käytät [kauppanimi]-valmistetta lateksituotteiden (kuten kondomien tai pessaaerien) kanssa, sillä se sisältää apuaineita (muuta ainesosia, etenkin stearaatteja), jotka voivat vähentää näiden tuotteiden tehoa ja tehdä niistä vähemmän luotettavia.
- Jos emättimesi iho tai limakalvo ärtyy helposti, laita asetin emättimeen varovasti.

#### *Paljonko tätä lääkettä otetaan?*

- 1. hoitoviikko:

Laita emättimeen yksi täyden asettimen suuruinen annos (= 2 g voidetta) ennen nukkumaanmenoa joka toinen päivä (kunkin annoksen välillä on oltava kaksi päivää).

- 2.–4. hoitoviikko:

Laita emättimeen yksi täyden asettimen suuruinen annos (= 2 g voidetta) ennen nukkumaanmenoa kahdesti viikossa (kunkin annoksen välillä on oltava 3–4 päivää).

Älä käytä [kauppanimi]-valmistetta yli neljää viikkoa. Älä käytä tuubissa jäljellä olevaa voidetta hoitojakson päätyttyä.

*[Tähän kohtaan lisätään tiedot voiteen käytöstä asettimella. Kohdan 3 tätä osaa ei ole muutettu tämän menettelyn aikana.]*

[...]

*[Seuraava teksti on lisättävä kohdan "Puhdista asetin käytön jälkeen" jälkeen]*

#### *Kauanko [kauppanimi]-valmistetta saa käyttää?*

[Kauppanimi]-valmistetta saa käyttää enintään neljä viikkoa.

Ei tiedetä, aiheuttavatko pidemmät hoidot tai toistuvat hoitojaksot kohdun limakalvon paksuuntumista (kohdun limakalvon liikakasvua) ja kohtusyöpää (kohdun limakalvon syöpää). Sen vuoksi hoitoa ei suositella jatkettavan yli neljää viikkoa. Jos atrofisen emätintulehduksen oireet jatkuvat vielä neljän viikon jälkeen, on syytä harkita muita hoitovaihtoehtoja. Keskustele asiasta lääkärin kanssa.

Jos sinulle ilmaantuu verenvuotoa tai tiputteluvuotoa tai jos nämä vuodot jatkuvat, kun olet lopettanut [kauppanimi]-valmisteen käytön, varaa aika lääkärille. Vuoto voi olla merkki kohdun limakalvon paksuuntumisesta.

- **Jos käytät enemmän [kauppanimi]-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos käytät [kauppanimi]-valmistetta joskus enemmän kuin pitäisi, sinulle voi tulla esimerkiksi pahoinvoinnin kaltaisia haittavaikutuksia. Keskustele niistä lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa.

- **Jos unohdat käyttää [kauppanimi]-valmistetta**

Älä ota kaksinkertaista annosta [kauppanimi]-valmistetta korvataksesi unohtamasi annoksen. Jatka hoitoa normaaliin tapaan.

- **Jos lopetat [kauppanimi]-valmisteen käytön**

Lääkäri kertoo, millaisia vaikutuksia hoidon lopettamisella on ja milloin hoito on lopetettava. Lääkäri keskustelee kanssasi myös muista hoitovaihtoehdoista.

- **Jos olet menossa leikkaukseen**

Jos olet menossa leikkaukseen, kerro kirurgille, että käytät [kauppanimi]-valmistetta. [Kauppanimi]-valmisteen käyttö täytyy ehkä lopettaa (ks. kohta 2, Verisuonitukokset).

- **Kohta 4: Mahdolliset haittavaikutukset**

*[Alla oleva teksti on lisättävä tähän kohtaan ja nykyinen teksti on poistettava]*

**Seuraavista sairauksista on ilmoitettu useammin hormonikorvaushoitolääkkeitä käyttäviltä naisilta kuin naisilta, jotka eivät käytä hormonikorvauslääkkeitä:**

- rintasyöpä
- kohdun limakalvon epänormaali kasvu tai syöpä (kohdun limakalvon liikakasvu ja karsinooma)
- munasarjasyöpä
- verisuonitukokset säärissä tai keuhkoissa (laskimotromboembolia)
- sydänsairaus
- aivohalvaus
- mahdollinen muistinmenetyk, jos hormonikorvaushoito aloitetaan yli 65-vuotiaana.

Katso kohdasta 2 lisätietoja näistä haittavaikutuksista.

Kuten kaikki lääkkeet, myös [kauppanimi] voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Haittavaikutusten yleisyys ilmoitetaan seuraavien luokkien mukaisesti:

Hyvin yleinen:	Useammalla kuin 1 potilaalla 10 hoidetusta potilaasta
Yleinen:	1–10 potilaalla 100 hoidetusta potilaasta
Melko harvinainen:	1–10 potilaalla 1 000 hoidetusta potilaasta
Harvinainen:	1–10 potilaalla 10 000 hoidetusta potilaasta
Hyvin harvinainen:	alle yhdellä potilaalla 10 000 hoidetusta potilaasta
Tuntematon:	saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin.

Melko harvinainen: ohimenevää lievää paikallista ärsytystä (esim. kutinaa, polttelua) ja vähäistä eritevuotoa voi ilmaantua.

Hyvin harvinainen: allergiset reaktiot.

*[Seuraava lause on muutettava]*

Muiden hormonikorvaushoitolääkkeiden käytön yhteydessä on ilmoitettu seuraavia haittavaikutuksia:

- sappirakon sairaus
- erilaiset iho-ongelmat:
- varsinkin kasvoissa tai kaulassa esiintyvät ihon värjäytymät, joita kutsutaan maksaläiskiksi
- kivuliaat punoittavat ihokyyhmyt (erythema nodosum)
- ihottuma, johon liittyy maalitaulun näköisiä punoittavia läiskiä tai haavaumia (erythema multiforme).

#### Yleinen

Masennus, hiustenlähtö, nivelkipu, jalkojen lihaskouristukset, epänormaali verenvuoto kohdusta, rintojen kipu, rintojen arkuus, rintojen suureneminen, nestevuoto rinnasta, painonnousu tai -lasku, veren rasva-arvojen (triglyseridiarvojen) suureneminen

#### Melko harvinainen

Emätintulehdus, myös genitaalialueen sieni-infektiot, seksuaalisen halun muutokset, mielialahäiriöt, huimaus, päänsärky, migreeni, ahdistus, piilolinssi-intoleranssi, verisuonitukokset (tromboosi), pahoinvointi, turvotus, mahakipu, hirsutismi, kutina, ihottuma, edeema

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä <lääkärille> <tai> <,> <apteekkihenkilökunnalle> <tai sairaanhoitajalle>. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V\* mainitun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

[\*Painetun materiaalin osalta ohjeet ovat selityksin varustetussa QRD-mallipohjassa.]

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä selosteessa, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.