

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Eviana, 0,5 mg/0,1 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab:

0,5 mg östradioli (östradioolhemihüdraadina) ja 0,1 mg noretisteroonatsetaati.

INN. *Estradiolum, norethisteronum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 37,5 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valged ümmargused kaksikkumerad 6 mm läbimõõduga tabletid, mille ühel küljel on markeering NOVO 291 ja teisel küljel härg APIS.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Östrogeenide puudusest tingitud sümptomite hormoonasendusravi (HAR) postmenopausis naistel, kellel on viimasest menstruatsioonist möödunud rohkem kui üks aasta.

Üle 65-aastaste naiste ravimise kogemus on piiratud.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Eviana on pidevalt kasutatav kombineeritud hormoonasendusravi preparaat intaktse emakaga naistele. Iga päev, soovitavalt samal kellaajal ning ilma katkestusteta, võetakse sisse üks tablett.

Menopausijärgsete sümptomite ravi alustamiseks ja jätkamiseks tuleks kasutada madalaimat efektiivset annust võimalikult lühikese aja jooksul (vt ka lõik 4.4).

Üleminek suuremaannuselisele kombineeritud preparaadile, nt Activelle 1 mg/0,5 mg tabletid, on näidustatud, kui 3-kuulise ravi järel ei ole saavutatud sümptomite leevendust.

Naised, kel esineb amenorröa ja kes ei kasuta hormoonasendusravi, või eelnevalt pidevat kombineeritud hormoonasendusravi saanud naised, võivad Eviana-ravi alustada suvalisel päeval. Eelnevalt tsüklilist hormoonasendusravi saanud patsiendid võivad ravi alustada kohe, kui ravi katkestusest tingitud veritsemine on lõppenud.

Kui patsient unustab ühe tableti võtmata, tuleb see võtta niipea kui võimalik järgneva 12 tunni jooksul. Kui möödunud on rohkem kui 12 tundi, tuleb see tablett minema visata. Annuse manustamata jätmisel suureneb ebaregulaarse vereerituse ja määrimise tõenäosus.

### 4.3 Vastunäidustused

- Rinnanäärmevähk, selle esinemine anamneesis või selle kahtlus..
- Östrogeensõltuvad pahaloomulised kasvaja, esinemine anamneesis või nende kahtlus (nt endomeetriumi vähk).
- Ebaselge põhjusega vereeritus tupest.
- Ravimata endomeetriumi hüperplaasia.
- Varem esinenud või esinev venoosne trombemboolia (süvaveenide tromboos, kopsuarteri trombemboolia).
- Teadaolevad trombofiilsed häired (nt valk C, valk S või antitrombiini puudulikkus, vt lõik 4.4).
- Aktiivne või varem esinenud arteriaalne trombemboolia (nt stenokardia, müokardiinfarkt).
- Äge maksahaigus või põetud maksahaigus, kui maksafunktsiooni näitajad ei ole normaliseerunud.
- Teadaolev ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Porfüüria.

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Menopausijärgsete sümptomite puhul tuleb hormoonasendusravi alustada vaid juhul, kui sümptomitel on ebasoodne mõju elukvaliteedile. Kõigil juhtudel tuleb vähemalt kord aastas hoolikalt kaaluda ravist saadava kasu ja võimalike ohtude vahekorda ning hormoonasendusravi jätkata vaid senikaua, kuni kasu ületab ohud.

Andmed menopausieelsete naiste HAR-iga seotud riskide kohta on piiratud. Kuna absoluutne riski tase noorematel naistel on madal, siis nende ravist saadava kasu ja riski suhe võib siiski olla parem kui vanematel naistel.

#### Arstlik läbivaatus ja jälgimine

Enne hormoonasendusravi alustamist või muutmist tuleb võtta nii patsiendi kui ka tema perekonna põhjalik anamnees. Arstlik läbivaatus (k.a vaagnaelundid ja rinnad) peab lähtuma anamneesist ja vastunäidustustest ning hoiatustest ravimi kasutamisel. Ravi käigus tuleb patsienti regulaarselt kontrollida sõltuvalt individuaalsest vajadusest. Naisi tuleb nõustada, millistest muutustest oma rindades nad peaksid arstile või öele teatama (vt allpool „Rinnanäärmevähk“). Asjakohased uuringud ja protseduurid, nt mammograafia, tuleb läbi viia tavakohaseid sõeluuringu nõudeid järgides ja vastavalt patsiendi kliinilistele vajadustele.

#### Jälgimist vajavad seisundid

Patsient vajab hoolikat jälgimist, kui tal esineb, on kunagi esinenud ja/või on raseduse või varasema hormoonravi ajal ägenenud mõni järgnevalt nimetatud haigustest. Tuleb arvestada, et eelkõige need haigused võivad Eviana-ravi ajal korduda või ägeneda:

- Leiomiom (emaka silelihaskasvaja) või endometriioos
- Trombembooliliste haiguste riskifaktorite olemasolu (vt allpool)
- Östrogeensõltuvate kasvajate riskifaktorid, näiteks rinnavähi esinemine lähisugulastel
- Hüpertensioon
- Maksahaigused (nt maksaadenoom)
- Diabeet vaskulaarsete tüsistustega või ilma
- Sapikivitõbi
- Migreen või (tugev) peavalu
- Süsteemne erütematoosne luupus
- Endomeetriumi hüperplaasia anamneesis (vt allpool)
- Epilepsia
- Astma
- Otokleroos.

#### Ravi kohest lõpetamist nõudvad seisundid

Ravi tuleb viivitamatult lõpetada vastunäidustuse ilmnemisel ja järgmiste seisundite puhul:

- Ikterus või maksafunktsiooni häired

- Märkimisväärne vererõhu tõus
- Migreenitaolise peavalu esmakordne teke
- Rasedus.

#### Endomeetriumi hüperplaasia ja kartsinoom

Intaktse emakaga naistel on endomeetriumi hüperplaasia ja kartsinoomi risk suurenenud juhul, kui pika aja jooksul manustatakse ainult östrogeene. Endomeetriumi hüperplaasia tekkeriski suurenemine ainult östrogeeni kasutajate seas on vahemikus 2...12 korda suurem võrreldes mittekasutajatega, see sõltub ravi kestusest ja östrogeeni annusest (vt lõik 4.8). Ravi lõpetamise järgselt võib see risk püsida enam kui 10 aastat.

Emakaga naiste puhul ainult östrogeeni sisaldava HARiga seotud ülemäärast riski vähendab progestageeni tsüklilisel lisamisel raviskeemi vähemalt 12 päeval ühe kuu/28 päevase tsükli või pideva kombineeritud östrogeen-progestageenravi kasutamine.

Esimestel ravikuudel võib esineda ebaregulaarset vereeritust ja määrimist. Kui vereeritus või määrimine jätkub pärast esimesi kuid kestnud ravi, tekib pärast mõnda aega kestnud ravi või jätkub pärast ravi katkestamist, tuleb kindlaks teha selle põhjus. Pahaloomulise protsessi välistamiseks võib vajalikuks osutada endomeetriumi biopsia.

#### Rinnanäärmevähk

Üldise tõendusmaterjali alusel võib arvata, et naistel, kes on saanud kombineeritud östrogeen-progestageen ravi ja võimalik ka, et ainult östrogeeni sisaldavat HARi, on rinnanäärmevähi suurenenud risk sõltuvuses HARi kasutamise kestusest.

Randomiseeritud platseeboga kontrollitud uuring *Women's Health Initiative* (WHI) ja epidemioloogilised uuringud on näidanud rinnanäärmevähi riski suurenemist, mis ilmneb pärast ligikaudu kolme aastat naistel, kes saavad hormoonasendusraviks östrogeeni-progestageeni kombinatsioone (vt lõik 4.8).

Lisarisk ilmneb pärast ligikaudu mõned aastad kestnud ravi järel, kuid taandub mõne (kõige rohkem viie) aasta jooksul pärast HARi lõpetamist ravi alustamise tasemele.

Hormoonasendusravi (eriti östrogeeni-progestageeni kombinatsioonid) suurendab mammogrammil kudede tihedust, mis võib takistada rinnanäärmevähi radioloogilist avastamist.

#### Munasarjavähk

Munasarjavähki esineb palju harvem kui rinnanäärmevähki.

Ulatuslikust metaanalüüsist saadud epidemioloogilised andmed näitavad veidi suuremat riski naistel, kes kasutavad ainult östrogeeni või östrogeen-progestageeni kombinatsiooni sisaldavat hormoonasendusravimit; see risk suureneb pärast 5-aastast kasutamist ning väheneb aja jooksul pärast ravi lõpetamist.

Mõned teised uuringud, sh WHI-uuring, viitavad sellele, et kombineeritud hormoonasendusravimite kasutamine võib olla seotud sarnase või veidi väiksema riskiga (vt lõik 4.8).

#### Venoosne trombemboolia

Hormoonasendusravi on seotud venoosse trombemboolia (VTE), sh süvaveenide tromboos või kopsuarteri trombemboolia, riski 1,3...3 kordse suurenemisega. VTE tekib suurema tõenäosusega esimesel ravialastal (vt lõik 4.8).

VTE risk on suurenenud teadaolevate trombofüilsete seisunditega patsientidel ja HAR võib seda riski suurendada. Seetõttu on HAR sellistel patsientidel vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

VTE üldteada riskifaktorid on östrogeenide kasutamine, kõrgem iga, suur operatsioon, pikaajaline liikumatus, rasvumine ( $KMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ), rasedus/sünnitusjärgne periood, süsteemne erütematoosne luupus (SLE) ja vähk. Varikoosete veenide võimaliku rolli kohta VTE tekkes ühene seisukoht puudub.

Nagu kõikidel postoperatiivsetel patsientidel, tuleb rakendada profülaktilisi meetmeid, et vältida operatsioonijärgset VTE-d. Kui plaanilise operatsiooni järel on ette näha pikaajalist liikumatust, on soovitatav hormoonasendusravi 4...6 nädalat enne operatsiooni ajutiselt katkestada. Ravi tohib alustada, kui liikuvus on täielikult taastunud.

Naistele, kelle anamneesis ei ole VTE-d esinenud, kuid kelle esimese astme sugulasel on esinenud noores eas venoosne trombemboolia, võib pakkuda sõeluuringut pärast hoolikat nõustamist seoses piirangutega (ainult osa trombofiilsetest defektidest avastatakse uuringu käigus).

Kui trombofiilne defekt avastatakse perekondlikust venoosest trombembooliast eraldi või defekt on raskekujuline (nt antitrombiini, valk S või valk C puudulikkus või kombineeritud defektid), on HAR vastunäidustatud.

Pidevat antikoagulantravi saavatel naistel tuleb hoolikalt kaaluda HARi kasu-riski suhet.

Kui VTE tekib ravi käigus, tuleb ravimi kasutamine lõpetada. Patsiendid peavad olema teadlikud trombemboolia võimalikest sümptomitest (jala valulik turse, äkki tekkiv valu rinnus, hingeldus) ja nende tekkimisel kohe arsti poole pöörduma.

#### Südame isheemiatõbi

Randomiseeritud kontrollitud uuringud ei ole kinnitanud östrogeen-progestageeni kombinatsiooni või ainult östrogeeni sisaldava HARi kasutamise kaitsvat toimet müokardiinfarkti suhtes naistel, kellel esineb või ei esine südame isheemiatõbe.

Östrogeen-progestageen kombinatsiooni HARi kasutamisel on südame isheemiatõve suhteline risk veidi suurenenud. Kuna südame isheemiatõve absoluutse riski lähteväärtus sõltub selgelt east, on südame isheemiatõve juhtude arv tervetel menopausile lähenevatel naistel östrogeen-progestageen kombinatsiooni kasutamisel väga väike, kuid tõuseb vanuse suurenedes.

#### Isheemiline insult

Östrogeen-progestageen kombinatsioon ja ainult östrogeeni sisaldav ravi on seotud isheemilise insuldi riski 1,5-kordse suurenemisega. Suhteline risk ei muutu sõltuvalt east ega menopausi kestusest. Kuna aga insuldi tekkerisk sõltub east, siis HARi kasutavate naiste üldine risk insuldi tekkeks vanuse tõustes suureneb (vt lõik 4.8).

#### Hüpotüroidism

Patsientidel, kes vajavad türoidhormooni asendusravi, tuleb HARi kasutamisel regulaarselt kontrollida türoidhormooni funktsiooni, et nende türoidhormooni tasemed püsiks lubatud piirides.

#### Angioödeem

Östrogeenid võivad esile kutsuda või halvendada angioödeemi sümptomeid, eriti päritud angioödeemiga naistel.

#### Muud seisundid

Östrogeenid võivad põhjustada vedelikupeetust, mistõttu tuleb hoolikalt jälgida südame- või neerufunktsiooni häiretega patsiente.

Varasema hüpertriglüsterideemiaga naisi tuleks östrogeeni sisaldava või kombineeritud hormoonasendusravi ajal pidevalt jälgida, kuna harvadel juhtudel on kirjeldatud sellises seisundis patsientidele östrogeenide manustamisel olulist plasma triglüsteriidide tõusu, mis põhjustas pankreatiidi teket.

Östrogeenid suurendavad türoksiini siduva globuliini (TBG) hulka, mis viib kilpnäärmehormoonide (mõõdetud valgule seotud joodina, PBI), T4 (mõõdetud kolonnkromatograafial või radioimmunaanalüüsil) või T3 (mõõdetud radioimmunaanalüüsil) sisalduse tõusule vereringes. T3 resiini haare on vähenenud, mis viitab TBG tõusule. Vaba T3 ja T4 kontsentratsioonid ei muutu.

Seerumis võib suurenda ka teiste sidumisvalkude, näiteks kortikoidide siduva globuliini (CBG) ja suguhormoone siduva globuliini (SHBG) sisaldus. See põhjustab vastavalt kortikosteroidide ja suguhormoonide koguse suurenemist vereringes. Vabade või bioloogiliselt aktiivsete hormoonide kontsentratsioonid ei muutu. Tõusta võib teiste plasmavalkude (angiotensinogeeni/reniini substraat, alfa-1-antitrüpsiin ja tseruloplasmiin) sisaldus.

HAR ei paranda kognitiivset funktsiooni. On mõningaid tõendeid võimaliku dementsuse riski suurenemise kohta naistel, kes alustavad pidevat kombineeritud või ainult östrogeeni sisaldava HARi kasutamist pärast 65. eluaastat.

Eviana sisaldab laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi imendumishäiretega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Östrogeenide ja progestageenide metabolismi võivad kiirendada ravimite ainevahetuses osalevate ensüümide (täpsemalt tsütokroom P450 ensüümide) aktiivsust indutseerivad ravimid, nt antikonvulsandid (fenobarbitaal, fenütoiin, karbamasepiin) ja infektsioonivastased ravimid (rifampitsiin, rifabutiin, nevirapiin, efavirens).

Ritonaviiri, telapreviiri ja nelfinaviiri (ehkki tuntud kui tugevad inhibiitorid) samaaegsel kasutamisel steroidhormoonidega ilmnevad, vastupidi, indutseerivad omadused. Naistepunaürti (*Hypericum perforatum*) sisaldavate taimsete preparaatide manustamine võib aktiveerida östrogeenide ja progestageenide metabolismi.

Kliiniliselt võib östrogeenide ja progestageenide aktiveerunud metabolism põhjustada toime vähenemist ja menstruatsioonitsükli muutusi.

Östrogeenid võivad mõjutada mõnede laboratoorsete analüüsides tulemusi, nagu näiteks glükoosi tolerants- või türoidfunktsiooni testid.

Eviana toimeainete sisaldust vereseerumis võivad tõsta maksa mikrosomaalsete ensüümide aktiivsust pärssivad ravimid (nt ketokonasool).

Tsüklosporiini ja Eviana koosmanustamine võib tsüklosporiini maksas toimuva metabolismi aeglustumise tõttu põhjustada tsüklosporiini, kreatiniini ja transaminaasi taseme tõusu veres.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Eviana ei ole raseduse ajal näidustatud.

Kui rasestumine toimub Eviana-ravi ajal, tuleb ravi kohe lõpetada.

Piiratud arvu raseduste jälgimisel saadud andmete põhjal on lootel täheldatud noretisterooni kõrvaltoimete teket. Suukaudseks kontratseptsiooniks ja hormoonasendusraviks kasutatavatest tavalistest annustest suuremate annuste puhul täheldati naissoost loodete maskulinisatsiooni.

Enamiku epidemioloogiliste uuringute tulemused ei ole seni näidanud teratogeenset või fetotoksilist toimet, kui östrogeene või progestageene manustati teadmata raseduse ajal.

##### Imetamine

Eviana ei ole imetamise ajal näidustatud.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Eviana ei mõjuta autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Kliiniline kogemus

Kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoime Eviana kliinilises uuringus oli vereeritus tupest. Vereeritusest või määrimisest teatas 11% naistest esimesel kuul, 15% naistest neljandal kuul ja 11% naistest 6 kuulise uuringu lõpus. Järgnevas tabelis on toodud üldhinnangu järgi tõenäoliselt ravimiga seotud kõrvaltoimed, mida on täheldatud randomiseeritud kliiniliste uuringute käigus Eviana't saanud patsientidel kõrgema esinemissagedusega kui platseebo manustajatel.

Organsüsteemi klass	Väga sage ≥1/10	Sage ≥1/100; <1/10	Aeg-ajalt ≥1/1000; <1/100	Harv ≥1/10 000; <1/1000
Infektsioonid ja infestatsioonid		Vulvovaginaalne mükoos, vt ka „Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired“		
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus, vt ka „Naha ja nahaaluskoe kahjustused“	
Ainevahetus- ja toitumishäired			Vedelikupeetus, vt ka „Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid“	
Psühhiaatrilised häired			Depressioon või depressiooni süvenemine Närvilisus	
Närvisüsteemi häired		Peavalu	Migreen Pearinglus	
Seedetrakti häired		Kõhuvalu Iiveldus	Kõhupuhitus Seedehäired	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			Kihelemine või nõgestõbi Alopeetsia Akne	
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Seljavalu Kaelavalu Jäsemete valu	Jalakrambid	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Vaginaalne verejooks	Endomeetriumi paksenemine Vulvovaginaalne mükoos	Rindade valulikkus Ebamugavustunne rindades	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			Perifeersed tursed	

### Turuletulekujärgne kogemus

Lisaks ülalpool toodud ravimi kõrvaltoimetele, on järgnevalt toodud spontaanselt teatatud kõrvaltoimed, mis on üldhinnangu põhjal tõenäoliselt seotud Activelle 1 mg/0,5 mg manustamisega. Spontaanselt teavitati kõrvaltoimetest väga harva (<1/10 000, teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)). Turuletulekujärgselt teavitatakse vähem olulistest ja üldtuntud kõrvaltoimetest, mida tuleks ka toodud esinemissageduste puhul arvestada.

- Hea- ja pahaloolumulised kasvavad (sh tsüstid ja polüübid): endomeetriumi vähk.
- Immuunsüsteemi häired: üldised ülitundlikkusreaktsioonid (nt anafülaktiline reaktsioon/šokk).
- Psühhiaatrilised häired: unetus, ärevus, libiido langus, libiido tõus.

- Närvisüsteemi häired: pearinglus, ajuinsult.
- Silma kahjustused: nägemishäired.
- Südame häired: müokardiinfarkt.
- Vaskulaarsed häired: hüpertensiooni süvenemine.
- Seedetrakti häired: düspepsia, oksendamine.
- Maksa ja sapiteede häired: sapipõie haigus, sapikivitõbi, sapikivitõve ägenemine, sapikivide taasteke.
- Naha ja nahaaluskoe kahjustused: seborröa, nahalööve, angioneurootiline ödeem.
- Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired: endomeetriumi hüperplaasia, vulvovaginaalne pruritus.
- Uuringud: kehakaalu langus, vererõhu tõus.

Teiste östrogeeni/progestageeni preparaatidega seoses on kirjeldatud järgmisi kõrvaltoimeid:

- Naha ja nahaaluskoe kahjustused: alopeetsia, kloasm, multiformne erüteem, nodoosne erüteem, vaskulaarne purpur.
- Arvatav dementsus üle 65-aastastel (vt lõik 4.4).
- Kuivsilmsus.
- Muutused pisarakile koostises.

#### Rinnanäärmevähi risk

Enam kui 5 aastat östrogeen-progestageen kombineeritud ravi saanud naistel on täheldatud rinnanäärmevähi riski kuni 2-kordset suurenemist.

Ainult östrogeenravi kasutajatel on igasugune risk oluliselt madalam, kui östrogeen-progestageen kombinatsiooni kasutajatel.

Riski tase sõltub kasutamise kestusest (vt lõik 4.4).

Suurima randomiseeritud platseebokontrollitud uuringu (*WHI Study*) ja suurima epidemioloogilise uuringu (*MWS*) tulemused on esitatud allpool.

#### **Million Women uuring – eeldatav rinnanäärmevähi lisarisk pärast 5 aastast kasutamist**

Vanusevahemik (aastad)	Esinemissagedus 1000 HAR mittekasutaja kohta 5 aasta jooksul*	Riskisuhe **	Lisajuhud 1000 HAR kasutaja kohta 5 aasta jooksul (95% CI)
<b>Ainult östrogeeni sisaldav HAR</b>			
50...65	9...12	1,2	1...2 (0...3)
<b>Östrogeen-progestageeni kombinatsioon</b>			
50...65	9...12	1,7	6 (5...7)

\* Lähteväärtuse esinemissagedus arenenud riikides

\*\* Üldine riskisuhe. Riskisuhe ei ole püsiväärtus, vaid suureneb kasutamise kestusega.

Märkus: Kuna rinnanäärmevähi esinemissagedus erineb EL riikides, muutub rinnanäärmevähi lisajuhtude arv proportsionaalselt.

## US WHI uuringud – rinnanäärmevähi lisarisk pärast 5 aastast kasutamist

Vanusevahemik (aastad)	Esinemissagedus 1000 naise kohta platseebo rühmas 5 aasta jooksul	Riskisuhe ja 95% CI	Lisajuhud 1000 HAR kasutaja kohta 5 aasta jooksul (95% CI)
<b>CEE ainult östrogeen</b>			
50...79	21	0,8 (0,7...1,0)	-4 (-6...0)*
<b>CEE+MPA östrogeen-progestageen**</b>			
50...79	17	1,2 (1,0...1,5)	4 (0...9)

\* WHI uuringus emakata naised, kellel rinnanäärmevähi risk ei suurenenud.

\*\* Ravi esimese 5 aasta jooksul riski suurenemist ei esinenud, kui analüüsiti naisi, kes varem ei olnud HAR kasutanud. Pärast 5 aastat oli risk suurem kui mittekasutajatel.

### Endomeetriumi risk

Endomeetriumi risk on ligikaudu 5-l HARi mittekasutaval emakaga naisel 1000-st.

Emakaga naistel ei ole soovitatav kasutada ainult östrogeeni sisaldavat HARi, kuna see suurendab endomeetriumi riski (vt lõik 4.4).

Sõltuvalt ainult östrogeeni sisaldava ravi kestusest ja östrogeeni annusest, varieerub epidemioloogilistes uuringutes endomeetriumi riski suurenemine vahemikus 5 kuni 55 lisajuhtu iga 1000 naise kohta vanuses 50...65.

Progestageeni lisamine ainult östrogeeni sisaldavale ravile vähemalt 12 päeval tsükli jooksul võib ennetada riski suurenemist. *Million Women Study* uuringus ei esinenud kombineeritud HARi (järjestikuline või pidev) kasutamisel 5 aasta jooksul endomeetriumi riski suurenemist (RR 1,0 (0,8...1,2)).

### Munasarjavähi risk

Ainult östrogeeni või östrogeen-progestageeni kombinatsiooni sisaldavat HAR kasutamist on seostatud munasarjavähi diagnoosimise riski vähese suurenemisega (vt lõik 4.4).

Metaanalüüs, mis hõlmas 52 epidemioloogilist uuringut, näitas munasarjavähi suuremat riski käesoleval ajal hormoonasendusravi saavatel naistel võrreldes naistega, kes ei ole kunagi hormoonasendusravi saanud (RR 1,43; 95% usaldusvahemik 1,31...1,56). 50...54-aastastel naistel, kes on saanud hormoonasendusravi 5 aastat, tähendab see umbes üht munasarjavähi lisajuhtu 2000 kasutaja kohta. 50...54-aastastel naistel, kes ei saa hormoonasendusravi, diagnoositakse 5-aastase perioodi vältel munasarjavähk umbes kahel naisel 2000-st.

### Venoosse tromboos risk

HARi seostatakse venoosse tromboosiga (VTE) 1,3...3-kordse suhtelise riski suurenemisega, sh süvaveenide tromboos või kopsuemboolia. Selliste juhtude esinemissagedus on tõenäolisem HARi kasutamise esimesel aastal (vt lõik 4.4). WHI uuringu tulemused on esitatud allpool.

## WHI uuringud – VTE lisarisk pärast 5 aastast kasutamist

Vanusevahemik (aastad)	Esinemissagedus 1000 naise kohta platseebo rühmas 5 aasta jooksul	Riskisuhe ja 95% CI	Lisajuhud 1000 HAR kasutaja kohta 5 aasta jooksul (95% CI)
<b>Suukaudne ainult östrogeen*</b>			
50...59	7	1,2 (0,6...2,4)	1 (-3...10)



Suukaudne kombineeritud östrogeen-progestageen			
50...59	4	2,3 (1,2...4,3)	5 (1...13)

\* Uuring emakata naistel

#### Südame isheemiatõve risk

Südame isheemiatõve risk on vähesel määral suurenenud kombineeritud östrogeen-progestageen HARi kasutajatel vanuses üle 60 eluaasta (vt lõik 4.4).

#### Isheemilise insuldi risk

Ainult östrogeeni sisaldava ja östrogeen-progestageenravi kasutamist on seostatud isheemilise insuldi suhtelise riski 1,5-kordse suurenemisega. HARi kasutamise ajal hemorraagilise insuldi risk ei ole suurenenud.

Suhteline risk ei sõltu vanusest ega kasutamise ajast, kuid riski lähteväärtus on selgelt vanusest sõltuv. HARi kasutavatel naistel suureneb üldine insuldi risk vanuse suurenedes (vt lõik 4.4).

#### **WHI kombineeritud uuringud – isheemilise insuldi\* lisarisk 5 aastase kasutamise jooksul**

Vanusevahemik (aastad)	Esinemissagedus 1000 naise kohta platseebo rühmas 5 aasta jooksul	Riskisuhe ja 95% CI	Lisajuhud 1000 HAR kasutaja kohta 5 aasta jooksul (95% CI)
50...59	8	1,3 (1,1...1,6)	3 (1...5)

\* Isheemilist ja hemorraagilist insulti ei eristatud

#### 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 [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

Suukaudsete östrogeenide üleannustamise tunnusteks on rindade tundlikkus, iiveldus, oksendamine ja/või metrorraagia. Progestageeni üleannustamine võib põhjustada depressiivset meeleolu, kurnatust, aknet ja hirsutismi. Ravi on sümptomaatiline.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: gestageenide ja östrogeenide fikseeritud kombinatsioonid.  
ATC-kood: G03FA01.

Östradiool: toimeaine, sünteetiline 17 beeta-östradiool, on keemiliselt ja bioloogiliselt identne inimese endogeense östradiooliga. Östradiool kompenseerib östrogeenide sekretsiooni menopausijärgset vähenemist ja leevendab sellest tingitud sümptomeid.

Noretisteroonatsetaat: sünteetiline progestageen, mille toime on sarnane progesteroonile (looduslik naissuguhormoon). Kuna östrogeenid soodustavad emakalimaskesta kasvu, suureneb üksnes östrogeenide kasutamisel risk endomeetriumi hüperplaasia ja -vähi tekkeks. Progestageeni lisamine raviskeemi vähendab östrogeenist tingitud riski endomeetriumi hüperplaasia tekkeks naistel, kellel ei ole emakat eemaldatud.

Menopausijärgsete sümptomite taandumine saavutatakse esimestel ravinädalatel. 3. nädalaks oli 0,5 mg östradioliga ravigrupis võrreldes platseebogrupiga mõõdukate kuni raskete kuumahoogude keskmise arvu vähenemine statistiliselt olulise tähtsusega ( $p \leq 0,001$ ). See taandumine säilis kuni uuringu lõpuni 24 nädalal.

Eviana on 17 beeta-östradiooli ja noretisteroonatsetaati sisaldav pidevaks kasutamiseks mõeldud kombineeritud HAR-preparaat, mille eesmärgiks on hoida ära sekventsiaalse ehk tsüklilise HARiga seostatud regulaarse menstruatsioonitaolise verejooksu teket. Amenorröad (puudub vereeritus või määrimine) täheldati 6. ravikuul 89%-l naistest. Esimese kuue ravikuu jooksul täheldati vereeritust ja/või määrimist 11...15%-l naistest.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Pärast Eviana suukaudset manustamist imendub 17 beeta-östradiool seedetraktist, läbib ulatusliku esmase metabolismi maksas ja teistes siseorganites ning saavutab maksimaalse kontsentratsiooni plasmas 5...8 tunni jooksul. Pärast kahe Eviana tableti manustamist oli keskmine maksimaalne kontsentratsioon plasmas 24 pg/ml (CV 38%). 17 beeta-östradiooli poolväärtusaeg on ligikaudu 15 tundi. Vereringes on ta seotud suguhormoone siduva globuliini ehk SHBG-ga (37%) ja albumiiniga (61%), vaba fraktsiooni suurus on ainult 1...2%. 17 beeta-östradiooli metabolism toimub põhiliselt maksas ja soolestikus, kuid ka sihtorganites, mille käigus tekivad väheaktiivsed või inaktiivsed metaboliidid, sealhulgas östroon, katehoolöstrogeenid, mitmed östrogeensulfaadid ja glükuroniidid. Konjugeeritud östrogeenid erituvad sapiga, hüdrolüüsitakse ja reabsorbeeritakse (enterohepaatiline ringe), ning erituvad peamiselt uriiniga bioloogiliselt inaktiivsel kujul.

Pärast suukaudset manustamist imendub noretisteroonatsetaati kiiresti ja transformeerub noretisterooniks (NET). Esmane metabolism toimub maksas ja teistes siseorganites. Maksimaalne kontsentratsioon plasmas (ligikaudu 2,4 ng/ml CV 41%) (pärast kahe Eviana tableti manustamist) saabub poole kuni pooleteise tunni jooksul. Noretisterooni poolväärtusaeg on ligikaudu 9...11 tundi. Noretisteroon seondub SHBG-ga (36%) ja albumiiniga (61%). Tähtsaimad metaboliidid on 5 $\alpha$ -dihüdroonoretisterooni ja tetrahüdroonoretisterooni isomeerid, mis erituvad peamiselt uriiniga sulfaat- või glükuroniidkonjugaatidena.

Noretisteroonatsetaati ei mõjuta östradiooli farmakokineetikat.

Eakatel patsientidel ei ole farmakokineetilisi omadusi uuritud.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Östrogeenide akuutne toksilisus on madal. Suurte erinevuste tõttu loomaliikide ning loomade ja inimeste vahel on prekliiniliste uuringute tulemused toime ennustamiseks inimestel piiratud väärtusega.

Loomkatsed on näidanud östradiooli või östradioolvaleraadi embrüoletaalset toimet isegi suhteliselt madalates annustes; on täheldatud urogenitaaltrakti väärarenguid ja meessoost loodete femineerumist.

Nagu ka teised progestageenid, põhjustab noretisteroon rottide ja ahvide naissoost loodete virilismi. Noretisterooni kõrgete annuste puhul oli täheldatud embrüoletaalset toimet.

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud riski inimesele, v.a selle ravimi omaduste kokkuvõtte teistes alalõikudes toodud juhtudel.

# **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

## **6.1 Abiainete loetelu**

Tableti sisu:

Laktoosmonohüdraat  
Maisitärklis  
Hüdroksüpropüülselluloos  
Talk  
Magneesiumstearaat

Tableti kate:  
Hüpromelloos  
Triatsetiin  
Talk

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

30 kuud.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Mitte hoida külmkapis. Hoida välispakendis, valguse eest kaitstult.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

1 x 28 tabletti või 3 x 28 tabletti kalenderkettaga pakendis.

28 tabletti sisaldaval kalenderkettaga pakendil on kolm osa:

- värvilisest läbipaistmatust polüpropüleenist alus;
- läbipaistvast polüstüreenist ümmargune kate;
- värvilisest läbipaistmatust polüstüreenist südamikskaala.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé  
DK-2880 Bagsværd  
Taani

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

606708

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31.10.2008  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 29.10.2012

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Märts 2016