

**II pielikums**  
**Zinātniskie secinājumi**

## Zinātniskie secinājumi

Eiropas Komisija 2019. gada 4. aprīlī ierosināja procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu un pieprasīja Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejai (*PRAC*) izvērtēt iepriekš minēto bažu ietekmi uz lokālai lietošanai paredzētu estradiolu (0,01 % m/m) saturošu zāļu ieguvuma un riska attiecību un sniegt ieteikumu par to, vai šo zāļu reģistrācijas apliecību(-as) vajadzētu saglabāt, mainīt, apturēt vai atsaukt.

*PRAC* 2020. gada 16. janvārī pieņēma ieteikumu, ko *CMDh* pēc tam ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.k pantu.

## ***PRAC* zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums**

Šo zāļu aktīvā sastāvdaļa ir sintētisks 17β-estradiols. Tas ir ķīmiski un bioloģiski identisks endogēnajam cilvēku estradiolam, kas atbild par primārajām un sekundārajām sieviešu dzimumpazīmēm. Pēc uzklāšanas makstī estradiols iesūcas maksts epitēlijā, kur tas izraisa virsmas un vidusslāņa šūnu skaita pieaugumu un samazina bazālo šūnu skaitu. Paredzēts, ka tas mazinās maksts atrofijas vai menopauzes uroģenitālā sindroma simptomus. To definē kā simptomu un pazīmju kopumu, kas saistīts ar estrogēna un citu dzimumsteroīdu līmeņa samazināšanos un ietver mazo un lielo kaunuma lūpu, klitora, maksts priekšstelpas/maksts ieejas, maksts, urīnizvadkanāla un urīnpūšļa izmaiņas.

Pārskatīšana tika uzsākta saistībā ar datiem, kas liecina, ka pēc tādu zāļu vaginālas lietošanas, kas satur 100 mikrogramus estradiola uz vienu gramu preparāta, tika sasniegts augsts estradiola līmenis plazmā (salīdzināms ar estradiola līmeni, kas raksturīgs sistēmiskas hormonu aizstājterapijas (*HRT*) zālēm), kas pārsniedz zinātniskajās publikācijās aprakstītās atsauces diapazona vērtības estradiola līmenim serumā pēc menopauzes (no 10 līdz 50 pg/ml).

EK 2019. gada 4. aprīlī saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu ierosināja pārskatīšanas procedūru un pieprasīja *PRAC* izvērtēt iepriekšminēto bažu ietekmi uz lokālai lietošanai paredzētu estradiolu (0,01 % m/m) saturošu zāļu ieguvuma un riska attiecību un sniegt ieteikumu, vai attiecīgo zāļu reģistrācijas apliecības ir jāsaglabā, jāmaina, jāaptur vai jāatsauc.

Šī procedūra attiecas tikai uz estradiolu (0,01 % m/m) saturošām zālēm, kas paredzētas lokālai lietošanai (krēms, emulsija).

Šādas zāles tiek piedāvātas tirgū Austrijā, Bulgārijā, Čehijas Republikā, Horvātijā, Igaunijā, Latvijā, Lietuvā, Slovākijā, Ungārijā un Vācijā.

Viens reģistrācijas apliecības īpašnieks (*Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel*) 2019. gada 9. decembrī iesniedza detalizētu pamatojumu lūgumam atkārtoti izvērtēt *PRAC* ieteikumu par secinājumiem, kas izriet no farmakokinētikas pētījuma (pētījums SCO 5109), par *HRT* zāļu pamatinformācijas piemērojamību informācijai par lokālai lietošanai paredzētām estradiolu (0,01 % m/m) saturošām zālēm un par *PRAC* ieteikto riska mazināšanas pasākumu samērīgumu.

Balstoties uz visiem pieejamajiem datiem un rūpīgi pārbaudot atkārtotās izvērtēšanas pamatojumu, *PRAC* saglabāja nostāju, ka estradiola sistēmiskā iedarbība, kas pārsniedz normālo pēcmenopauzes diapazonu pēc lokālai lietošanai paredzētu estradiolu (0,01 % m/m) saturošu zāļu vienreizējas lietošanas, rada nopietnas šaubas par šo zāļu drošuma riskiem, jo, pamatojoties uz pieejamajiem datiem, nevar izslēgt nevēlamas blakusparādības saistībā ar estradiola sistēmisku iedarbību.

Tika novērots nozīmīgs sistēmiskā estradiola līmeņa pieaugums, kas līdz piecām reizēm pārsniedz estradiola līmeni serumā noteiktā atsauces diapazona 10–20 pg/ml augšējo robežu pēc menopauzes,

kā arī pieaugums, kas pārsniedz augšējo atsauces robežu 50 pg/ml. Turklāt līdz 36 stundām pēc zāļu lietošanas tika novērotas paaugstinātas estradiola vērtības, kas pārsniedz menopauzes līmeni.

Lai gan pieejamie dati ir ierobežoti, jo nav veikts neviens devu noskaidrošanas pētījums un ir veikts tikai viens ar placebo kontrolēts klīniskais pētījums efektivitātes pamatošanai, un to veica ierobežotā pacientu grupā un ar ierobežotu lietošanas ilgumu (4 nedēļas), tiek uzskatīts, ka ir pietiekami pierādīta efektivitāte salīdzinājumā ar placebo 4 nedēļu ilgā ārstēšanas periodā apstiprinātajā indikācijā.

Attiecībā uz drošumu, kaut gan ir liela pēcreģistrācijas pieredze, nav iespējams izdarīt pārlicinošus secinājumus par drošuma profilu ilgāk nekā pēc 4 nedēļām, jo ir pieejami tikai atsevišķu gadījumu drošuma ziņojumi un ziņoto gadījumu skaits ir neliels.

Taču to nevar interpretēt kā riska neesamības apliecinājumu. Ņemot vērā šo zāļu raksturu (paredzētas lokālai lietošanai) un to, ka tās ir bijušas tirdzniecībā vairākas desmitgades, iespējams, par nevēlamām blakusparādībām tiek ziņots būtiski nepietiekamā apmērā. Paredzams, ka vairums ar estradiolu 0,01 % m/m ārstēto pacientu ir lielākā vecumā un slimo ar pamatslimībām, kuru dēļ varētu būt grūtāk atpazīt nevēlamās blakusparādības, kas potenciāli ir saistītas ar estradiola iedarbību, un ziņot par tām.

*Eudravigilance* datubāzē tika atrasti gadījumi, kad ziņots par sistēmiskām blakusparādībām pēc estradiola 0,01 % m/m krēma lokālas lietošanas.

Šajos gadījumos tika ziņots par nopietnām reakcijām, kas lielākoties bija zināmie riski saistībā ar estradiola lietošanu sistēmiskā *HRT* (krūts vēzis, cerebrovaskulāri notikumi un endometrija sabiezēšana). Taču lielākajā daļā šo gadījumu vienlaikus tika lietota sistēmiska *HRT*, bet bija aprakstīta augstas estradiola koncentrācijas krēma ilgstoša lietošana. Tomēr nevar izslēgt, ka estradiolu saturošs vaginālais krēms potenciāli var papildināt ar *HRT* saistītos riskus.

Lielākajā daļā no visiem ziņotajiem gadījumiem ir vairāki blakus faktori, un nevar izslēgt sistēmiskas blakusparādības, kas saistītas tikai ar intravaginālai lietošanai paredzētām zālēm, kuras satur 100 mikrogramus estradiola uz vienu gramu preparāta. Taču, tā kā ir zināma nepietiekamas ziņošanas problēma, it īpaši lokāli lietojamām zālēm, un, ņemot vērā mērķa populāciju (sievietes pēc menopauzes ar daudzām vienlaikus lietotām zālēm un riska faktoriem), to, ka trūkst ziņojumu par situācijām bez blakus faktoriem, nevar skaidrot ar riska neesamību. Turklāt kopumā ir sarežģīti identificēt signālus, kas liecina par interesējošiem notikumiem, piemēram, karcinomu, it īpaši ierobežotas datu kopas gadījumā. Lai gan no pašlaik pieejamajiem ziņotajiem datiem nevarēja konstatēt nekādas nozīmīgas jaunas bažas par drošumu, jo datu ir maz, nav iespējams izdarīt pārlicinošus secinājumus par lokālai lietošanai paredzētu estradiolu 0,01 % m/m saturošu zāļu drošumu pēcreģistrācijas apstākļos.

Arī drošuma datu no zinātniskajām publikācijām ir ļoti maz. Vienīgajā pētījumā (SCO 5174), kur tika konstatētas 83 ne nopietnas nevēlamas blakusparādības 29 pacientiem no 51, ārstēšana ilga tikai 4 nedēļas. Turklāt lokālai lietošanai paredzētu estradiolu 0,01 % m/m saturošu zāļu lietošana ilgtermiņā nav dokumentēta. Vairums esošo pētījumu ir vērsti uz zemu estradiola devu saturošām zālēm, kurām ir citādas īpašības nekā zālēm ar augstāku estradiola devu. Lai gan zinātnisko publikāciju pārskatā netika atklātas nekādas jaunas bažas par drošumu, kopumā joprojām trūkst drošuma datu par lokālai lietošanai paredzētu estradiolu 0,01 % m/m saturošu zāļu lietošanu ilgtermiņā.

*PRAC* ar *ad-hoc* grupu, kurā ietilpst ginekologi un pacientu pārstāvji, konsultējās par šo zāļu klīnisko lietošanu, kā arī to lietošanas ilgumu. Kopumā eksperti vienojās, ka augstu estradiola devu saturošu zāļu lokāla lietošana maksts atrofijas ārstēšanai sievietēm pēc menopauzes, ja šīs zāles vispār lieto, tiek uzskatīta par ierobežotu otrās izvēles ārstēšanas iespēju ar neskaidriem ieguvumiem un riskiem, salīdzinot ar zemas devas lokāli lietojamām zālēm. Turklāt eksperti uzskatīja, ka šādu augstas devas lokāli uzklājamo preparātu lietošanu vajadzētu ierobežot līdz maksimāli 4 nedēļām, it īpaši ņemot vērā

sasniegto sistēmiskās iedarbības līmeni un to, ka ir pieejami ļoti ierobežoti dati par drošuma profilu ilgtermiņa lietošanas gadījumā.

Ņemot vērā iepriekš minētos apsvērumus, it īpaši ar estradiola sistēmisko iedarbību saistīto nevēlamo blakusparādību nopietnību (piemēram, vēnu trombembolijas, insulta, olnīcu vēža, endometrija karcinomas risku), to, ka šīm zālēm ir paredzēts iedarboties lokāli, un to lietošanas indikācijas (estrogēna nepietiekamības izraisītas maksts atrofijas simptomu lokāla ārstēšana), PRAC paturēja spēkā savu nostāju, ka šo zāļu lietošanu vajadzētu ierobežot līdz vienam ārstēšanas ciklam, kas ilgst ne vairāk kā 4 nedēļas.

Ja pēc 4 nedēļām simptomi nav izzuduši, jāapsver citas ārstēšanas iespējas.

PRAC arī izvērtēja zāļu iepakojuma lielumu atbilstību un secināja, ka 25 g iepakojuma lielums ir pietiekams 4 nedēļas ilgam ārstēšanas ciklam. Ja iepakojumi ir lielāki par 25 g, zāles varētu tikt lietotas ilgāk nekā 4 nedēļas, tāpēc šādus iepakojuma lielumus nevajadzētu apstiprināt.

PRAC arī pieprasīja atjaunināt zāļu informāciju, ņemot vērā pašreizējās klīniskās zināšanas par tādu estrogēnu saturošu zāļu drošumu, pēc kuru vaginālās lietošanas sistēmiskā estrogēna iedarbība pārsniedz normālo diapazonu pēc menopauzes, it īpaši ņemot vērā ar to saistītos riskus, piemēram, trombembolijas notikumus un krūts un endometrija vēzi. Zāļu informācijā jāizmanto dati par tādām estrogēnu saturošām zālēm, pēc kuru vaginālas lietošanas estrogēna iedarbība pārsniedz normālo diapazonu pēc menopauzes, atsaucoties uz pamatinformāciju par HRT zālēm. Zāļu apraksta 4.8. apakšpunktā nošķirums starp nevēlamajām blakusparādībām, kas ziņotas saistībā ar šo zāļu lietošanu, un tām, kuras novērotas kā zāļu klases ietekme hormonu aizstājterapijas gadījumā, tika uzskatīts par pietiekami skaidru.

Lai veicinātu veselības aprūpes speciālistu un pacientu informētību par to, ka lietošanas ilgums ir ierobežots līdz 4 nedēļām, PRAC pieprasīja uz zāļu ārējā un iekšējā iepakojuma norādīt ierāmētu brīdinājumu. Jānorāda arī zāļu stiprums mikrogramos uz vienu gramu krēma/emulsijas.

Tika apstiprināts arī tiešais paziņojums veselības aprūpes speciālistiem, kā arī saziņas plāns, lai informētu attiecīgos veselības aprūpes speciālistus par jaunajiem ieteikumiem un apstiprinātajiem riska mazināšanas pasākumiem.

### **PRAC ieteikuma pamatojums**

Tā kā:

- Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja (PRAC) izskatīja saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veikto procedūru attiecībā uz lokālai lietošanai paredzētām estradiolu (0,01 % m/m) saturošām zālēm;
- PRAC izskatīja visus iesniegtos datus par nevēlamu blakusparādību risku estradiola sistēmiskas uzsūkšanās dēļ. Tas ietver reģistrācijas apliecības īpašnieku (RAĪ) iesniegtās atbildes, zinātniskās publikācijas, spontānos ziņojumus, kā arī *ad-hoc* ekspertu grupas, kurā ietilpa ginekologi un pacientu pārstāvji, darba rezultātus. PRAC arī izskatīja viena RAĪ (*Dr. August Wolff GmbH & Co. KG*) iesniegto pamatojumu lūgumam atkārtoti izvērtēt PRAC ieteikumu;
- PRAC ņēma vērā to, ka ir pietiekami pierādīta lokālai lietošanai paredzētu estradiolu (0,01 % m/m) saturošu zāļu efektivitāte salīdzinājumā ar placebo 4 nedēļu ilgā ārstēšanas periodā, ārstējot estrogēna nepietiekamības izraisītas maksts atrofijas simptomus sievietēm pēc menopauzes;

- balstoties uz pašlaik pieejamajiem datiem, *PRAC* secināja, ka pēc lokālai lietošanai paredzētu estradiolu (0,01 % m/m) saturošu zāļu lokālas lietošanas sistēmiskā iedarbība pārsniedz normālo pēcmenopauzes diapazonu, tāpēc ir vajadzīgi riska mazināšanas pasākumi.
- *PRAC* norādīja, ka nav pieejami vai ir pieejami ļoti ierobežoti dati par drošumu un efektivitāti, ja ārstēšanas ilgums pārsniedz 4 nedēļas, kā arī pēc lokālai lietošanai paredzētu estradiolu (0,01 % m/m) saturošu zāļu atkārtotas lietošanas. Tāpēc, ņemot vērā datu ierobežotību, to, ka estradiola sistēmiskā iedarbība pārsniedz šo zāļu normālo diapazonu pēc menopauzes, un ar estrogēna sistēmisko iedarbību saistītos riskus, šīs zāles drīkst lietot tikai vienu ārstēšanas ciklu, kas ilgst ne vairāk kā 4 nedēļas;
- *PRAC* arī secināja, ka ir jāatjaunina zāļu informācija, ņemot vērā pašreizējās klīniskās zināšanas par tādu estrogēnu saturošu zāļu drošumu, pēc kuru vaginālas lietošanas estrogēna sistēmiskā iedarbība pārsniedz normālo diapazonu pēc menopauzes, it īpaši ievērojot trombembolijas notikumu, krūts un endometrija vēža risku;
- lai mazinātu ilgākas vai atkārtotas lietošanas risku un nodrošinātu, ka pacientes ievēro ieteikto lietošanas ilgumu, lielākajam reģistrētajam iepakojuma lielumam nevajadzētu pārsniegt 25 g;
- visbeidzot *PRAC* secināja, ka ir jāatjaunina zāļu informācija, lai veicinātu informētību par šo zāļu stiprumu un maksimālo ārstēšanas ilgumu. Turklāt tika panākta vienošanās par tiešu paziņojumu veselības aprūpes speciālistiem, lai uzsvērtu lietošanas ierobežojumus un saskaņotos brīdinājumus, kā arī vienošanās par tā izplatīšanas grafiku.

Ņemot vērā iepriekš minēto, *PRAC*, balstoties uz pieejamajiem datiem, tostarp detalizēto pamatojumu, kuru uzņēmus *Dr. August Wolff GmbH & Co. KG* iesniedza atkārtotās izvērtēšanas posmā, secināja, ka lokālai lietošanai paredzētu estradiolu (0,01 % m/m) saturošu zāļu ieguvuma un riska attiecība aizvien ir pozitīva, ja tiek veiktas šajā ieteikumā aprakstītās izmaiņas zāļu informācijā un citi riska mazināšanas pasākumi.

### ***CMDh* nostāja**

*CMDh* ir izskatījusi *PRAC* ieteikumu un piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

### ***Vispārīgs secinājums***

*CMDh* uzskata, ka lokālai lietošanai paredzētu estradiolu (0,01 % m/m) saturošu zāļu ieguvumu un riska attiecība aizvien ir pozitīva, ja zāļu informācijā tiek veikti iepriekš aprakstītie grozījumi.

Tāpēc *CMDh* iesaka veikt lokālai lietošanai paredzētu estradiolu (0,01 % m/m) saturošu zāļu reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņas.