

### **III pielikums**

#### **Grozījumi attiecīgajās zāļu informācijas sadaļās**

*Piezīme:*

Šie grozījumi attiecīgajos zāļu apraksta un lietošanas instrukcijas apakšpunktos ir vērtējuma procedūras rezultāts.

Ja nepieciešams, zāļu informāciju pēc tam saskaņā ar procedūrām, kas noteiktas Direktīvas 2001/83/EK III sadaļas 4. nodaļā, var atjaunināt dalībvalsts kompetentās iestādes sadarbībā ar atsaucē (references) dalībvalsti.

## A. Zāļu apraksts

- **1. apakšpunkts. Zāļu nosaukums**

[Stiprums šajā apakšpunktā jāizsaka kā mikrogrami/g]

{(Piešķirtais) nosaukums stiprums (mikrogrami/g)<sup>1</sup> zāļu forma}

[...]

- **4.1. apakšpunkts. Terapeitiskās indikācijas**

[No šī apakšpunkta jādzēš visi teikumi un jāpievieno šādi]

Estrogēnu deficīta izraisītas maksts atrofijas simptomu ārstēšanai sievietēm pēcmenopauzes periodā.

Par 65 gadiem vecāku sievietēm ārstēšanas pieredze ir ierobežota.

- **4.2. apakšpunkts. Devas un lietošanas veids**

[Jāievieto turpmāk minētais teksts, aizvietojot šī apakšpunkta pašreizējo tekstu]

Pēcmenopauzes simptomu ārstēšanas uzsākšanai un turpināšanai jālieto mazākā efektīvā deva visīsāko laiku (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

### Lietošanas veids

Krēms vaginālai lietošanai.

[piešķirtais nosaukums] jālieto ar aplikatoru.

Pēc katras lietošanas reizes aplikators jānomazgā ar siltu ūdeni.

Ārstēšanu var uzsākt jebkurā ērtā dienā.

Lai izvairītos no iespējamajām blakusparādībām partnerim, [piešķirtais nosaukums] nedrīkst lietot tieši pirms dzimumakta vai kā lubrikantu.

[piešķirtais nosaukums] lietošana kopā ar lateksa izstrādājumiem (piemēram, prezervatīvu, diafragmu) var mazināt šo izstrādājumu funkcionalitāti un padarīt tos mazāk drošus, jo [piešķirtais nosaukums] sastāvā ir palīgvielas (citas sastāvdaļas, it īpaši stearāti).

**Sākotnējā deva:** vienu piepildītu aplikatora devu (= 2 g krēma) ievada pirms naktsmiega. Krēms jālieto katru otro dienu, t.i., ar 48 stundu starplaikiem, vienu nedēļu.

**Uzturošā deva līdz 2-4 nedēļām:** vienu piepildītu aplikatora devu (= 2 g krēma) ievada pirms naktsmiega divas reizes nedēļā.

[piešķirtais nosaukums] jālieto vienu ārstēšanas periodu līdz 4 nedēļām.

Lietojot ilgstošas ārstēšanas un atkārtotos terapijas kursus, endometrija drošums nav zināms. Ņemot vērā, ka ārstēšanas ar [piešķirtais nosaukums] laikā notiek sistēmiska iedarbība, ārstēšana ilgāk par 4 nedēļām nav ieteicama. Lietojot [piešķirtais nosaukums] 4 nedēļas vai mazāk, progestogēna pievienošana nav nepieciešama. Ja simptomi saglabājas vēl pēc 4 nedēļām, jāapsver alternatīvas terapijas.

<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)

Ja sākas neparedzēta asiņošana, ārstēšana ar [piešķirtais nosaukums] uz laiku jāpārtrauc līdz brīdim, kad noskaidrots asiņošanas cēlonis (skatīt 4.4. apakšpunktu par endometrija drošumu).

Ja kādu no devām aizmirsts lietot, tā jālieto, tiklīdz pacients par to atceras. Izvairīties no divkāršas devas lietošanas.

Par 65 gadiem vecāku sieviešu ārstēšanas pieredze ir ierobežota.

### **Pediātriskā populācija**

[piešķirtais nosaukums] nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem.

#### **• 4.3. apakšpunkts. Kontrindikācijas**

*[Jāievieto turpmāk minētais teksts, aizvietojot šī apakšpunkta pašreizējo tekstu]*

[piešķirtais nosaukums] nedrīkst lietot šādos gadījumos:

- diagnosticēts, anamnēzē esošs vai iespējams krūts vēzis;
- diagnosticēti vai iespējami estrogēnatkarīgi ļaundabīgi audzēji (piemēram, endometrija vēzis);
- nediagnosticēta dzimumorgānu asiņošana;
- neārstēta endometrija hiperplāzija;
- ja agrāk ir bijusi vai pašlaik ir venozā trombembolija (dziļo vēnu tromboze, plaušu embolija);
- diagnosticēti trombofiliski traucējumi (piemēram, C proteīna, S proteīna vai antitrombīna deficīts, skatīt 4.4. apakšpunktu);
- aktīva vai neseno pārciesta arteriāla trombemboliska slimība (piemēram, stenokardija, miokarda infarkts);
- akūta aknu slimība vai aknu slimība anamnēzē, kamēr aknu funkcionālo testu rezultāti nav normalizējušies;
- paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- porfīrija.

#### **• 4.4. apakšpunkts. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

*[Jāievieto turpmāk minētais teksts, aizvietojot šī apakšpunkta pašreizējo tekstu]*

Ārstējot pēcmenopauzes simptomus, hormonaizstājterapiju (HAT) drīkst uzsākt tikai tādēļ, lai mazinātu simptomus, kas nelabvēlīgi ietekmē dzīves kvalitāti. Visos gadījumos vismaz reizi gadā rūpīgi jāizvērtē riski un ieguvumi un HAT lietošana jāturpina tikai tik ilgi, kamēr ieguvums atsvēr risku.

[Piešķirtais nosaukums] nedrīkst lietot pacientēm, kuras ārstē ar sistēmisku-HAT.

Ārstēšanas ar [piešķirtais nosaukums] laikā tiek novērota estradiola koncentrācijas plazmā paaugstināšanās virs pēcmenopauzes perioda fizioloģiskā diapazona.

Tādēļ drošuma apsvērumu dēļ ārstēšanas maksimālais ilgums nedrīkst pārsniegt 4 nedēļas. Jāpievērš uzmanība iespējamai sistēmiskajai iedarbībai.

Medicīniskā izmeklēšana/novērošana

Pirms hormonu terapijas sākšanas vai atkārtotības jānoskaidro pilnīga individuālā un ģimenes anamnēze. Ķermeņa (ieskaitot iegurņa orgānu un krūšu) izmeklēšana jāveic, vadoties pēc anamnēzes, kā arī ņemot vērā kontraindikācijas un brīdinājumus par lietošanu. Terapijas laikā ieteicams veikt periodiskas medicīniskās apskates, kuru biežums un veids katrai sievietei jāpielāgo individuāli. Sievietēm jānorāda, par kādām krūšu dziedzeru pārmaiņām viņām jāziņo ārstam vai medmāsai. Izmeklēšana, tai skaitā atbilstīgas attēlveidošanas metodes (piemēram, mamogrāfija), jāveic atbilstoši pašlaik atzītai skrīninga praksei, individuāli pieskaņojot to pacientes klīniskajām vajadzībām.

#### Gadījumi, kad nepieciešama uzraudzība

Ja ir kāds no šeit minētajiem gadījumiem, tas ir bijis iepriekš un/vai ir saasinājies grūtniecības vai iepriekš veiktas hormonu terapijas laikā, paciente ir rūpīgi jānovēro. Jāņem vērā, ka šie traucējumi ārstēšanas ar estrogēnu laikā var atkārtoties vai pastiprināties — it īpaši:

- leiomioma (dzemdes fibroīdi) vai endometrioze;
- tromboembolisku traucējumu riska faktori (skatīt turpmāk tekstā);
- estrogēnatkarīgo audzēju riska faktori, piemēram, krūts vēzis 1. pakāpes radnieci;
- hipertensija;
- aknu darbības traucējumi (piemēram, aknu adenoma);
- cukura diabēts ar vai bez asinsvadu bojājumiem;
- holelitiāze;
- migrēna vai (stipras) galvassāpes;
- sistēmiska sarkanā vilkēde;
- endometrija hiperplāzija anamnēzē (skatīt turpmāk tekstā);
- epilepsija;
- astma;
- otoskleroze.

#### Iemesli tūlītējai terapijas pārtraukšanai

Terapija jāpārtrauc, ja atklājas kontraindikācija, kā arī šādos gadījumos:

- dzelte vai aknu darbības pasliktināšanās;
- nozīmīga asinsspiediena paaugstināšanās;
- agrāk nebijušu migrēnas tipa galvassāpju rašanās;
- grūtniecība.

#### Endometrija hiperplāzija un karcinoma

Sievietēm ar neskartu dzemdi endometrija hiperplāzijas un karcinomas rašanās risks palielinās, ja estrogēni tiek lietoti vieni paši ilgāku laiku. Ziņotais endometrija vēža risks pacientēm, kas sistēmiski lieto tikai estrogēnus, ir 2 līdz 12 reizes lielāks nekā pacientēm, kas tos nelieto. Tas atkarīgs no terapijas ilguma un estrogēnu devas. Pēc ārstēšanas pārtraukšanas risks paliek palielināts vismaz 10 gadus.

Riska novērtējums veikts, pamatojoties uz datiem par sistēmisku iedarbību (HAT). [Piešķirtais nosaukums] endometrija drošums ilgstošas ārstēšanas un atkārtotu terapijas kursu laikā klīniskajos pētījumos nav pētīts un tādēļ nav zināms. Ņemot vērā, ka ārstēšanas ar [piešķirtais nosaukums] laikā notiek sistēmiska iedarbība, ilgstoša ārstēšana, pārsniedzot maksimāli 4 nedēļas ilgo viena ārstēšanas kursa ilgumu, nav ieteicama (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ja terapijas laikā parādās asiņošana vai smērēšanās, vai tā turpinās pēc terapijas beigām, jānoskaidro tās cēlonis. Tas var ietvert arī endometrija biopsiju, lai izslēgtu endometrija ļaundabīgumu.

Sieviete jāinformē, ka tad, ja ārstēšanas ar [piešķirtais nosaukums] laikā tiek konstatēta asiņošana vai smērēšanās, jāsaazinās ar ārstu.

Brīva estrogēna stimulācija var izraisīt pirmsvēža vai vēža transformāciju palikušajos endometriozes perēkļos. Tāpēc, lietojot šīs zāles sievietēm, kurām endometriozes dēļ ir veikta histerektomija, ieteicams ievērot piesardzību, īpaši, ja ir zināms, ka tām ir reziduāla endometrioze.

### Krūts vēzis

Kopumā pierādījumi liecina par palielinātu krūts vēža risku sievietēm, kuras saņem kombinētu estrogēna-progestogēna un, iespējams, arī tikai estrogēnu saturošu HAT. Risks ir atkarīgs no HAT saņemšanas ilguma.

WHI pētījumā netika konstatēts krūts vēža riska palielinājums sievietēm ar izoperētu dzemdi, saņemot tikai estrogēnu saturošu HAT. Novērošanas pētījumos lielākoties konstatēts neliels krūts vēža diagnosticēšanas riska palielinājums, kas ir būtiski zemāks par to, kas konstatēts pacientēm, kas lieto estrogēna-progestogēna kombinācijas.

Papildu risks kļūst acīmredzams vairāku gadu ilgas lietošanas gadījumā, bet tas pazeminās līdz sākotnējam līmenim dažu (ilgākais piecu) gadu laikā pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

HAT (it īpaši kombinēta estrogēna-progestogēna terapija) palielina mamogrāfisko attēlu blīvumu, kas var nelabvēlīgi ietekmēt radioloģisku krūts vēža atklāšanu.

### Olnīcu vēzis

Olnīcu vēzis ir sastopams daudz retāk nekā krūts vēzis.

Epidemioloģiskie pierādījumi no plašas metaanalīzes liecina par nedaudz palielinātu risku sievietēm, kas lieto tikai estrogēnu vai estrogēnu-progestogēnu saturošu HAT, kas parādās 5 gadu laikā pēc lietošanas un samazinās laika gaitā pēc lietošanas pārtraukšanas.

Daži citi pētījumi, tostarp WHI pētījums, liecina, ka kombinēto HAT lietošana var būt saistīta ar līdzīgu vai nedaudz mazāku risku (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### Venozā trombembolija

HAT ir saistīta ar 1,3–3 reizes lielāku venozās trombembolijas (VTE), piemēram, dziļo vēnu trombozes vai plaušu embolijas rašanās risku. Šāda notikuma iespējamība pirmajā HAT gadā ir lielāka nekā vēlāk.

Pacientēm ar diagnosticētiem trombofiliskiem traucējumiem ir palielināts VTE risks, un HAT šo risku var palielināt vēl vairāk. Tādēļ HAT šīm pacientēm ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vispārārstēti VTE riska faktori ir estrogēnu lietošana, lielāks vecums, liela operācija, ilgstoša imobilizācija, aptaukošanās ( $\text{KMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ ), grūtniecība/pēcdzemdību periods, sistēmiska sarkanā vilkēde (SSV) un vēzis. Nav vienota viedokļa par iespējamu varikozo vēnu lomu attiecībā uz VTE.

Tāpat kā visiem pacientiem pēcoperācijas periodā, pēc operācijas jāapsver profilaktiski pasākumi VTE novēršanai. Ja pēc plānveida operācijas ir paredzēta ilgstoša imobilizācija, ieteicams pārtraukt

[piešķirtais nosaukums] lietošanu. Sievietēm, kurām pašām VTE nav bijis, bet tromboze jaunībā ir bijusi kādam pirmās pakāpes radniekam, var piedāvāt skrīningu, uzmanīgi informējot par tā ierobežotību (skrīningā tiek atklāta tikai daļa no trombofiliskajiem traucējumiem).

Ja tiek atklāts trombofilisks traucējums, kas var būt iespējams ģimenes anamnēzē, vai ja traucējums ir „smags” (piemēram, antitrombīna, S proteīna vai C proteīna deficīts vai defektu kombinācija), HAT ir kontraindicēta.

Sievietēm, kas jau pastāvīgi saņem ārstēšanu ar antikoagulantiem, rūpīgi jāapsver HAT sniegtais ieguvums un risks.

Ja VTE rodas pēc terapijas uzsākšanas, zāļu lietošana jāpārtrauc. Pacientes jāinformē, ka gadījumos, ja rodas aizdomas par iespējamiem trombembolijas simptomiem (piemēram, sāpīgs pietūkums kājās, pēkšņas sāpes krūšu kurvī, elpas trūkums), viņām nekavējoties jāsazinās ar savu ārstu.

### Koronāro artēriju slimība (KAS)

Randomizētos, kontrolētos pētījumos nav iegūti pierādījumi par aizsardzību pret miokarda infarktu sievietēm ar vai bez KAS, kuras saņem kombinētu estrogēna-progestogēna vai tikai estrogēnu saturošu HAT.

Randomizētos, kontrolētos pētījumos iegūti rezultāti neatklāj paaugstinātu KAS risku sievietēm ar izoperētu dzemdi, kas lieto tikai estrogēnu saturošu terapiju.

### Išēmisks insults

Kombinēta estrogēna-progestogēna un tikai estrogēnu saturoša terapija ir saistīta ar līdz pat 1,5 reizes lielāku išēmiska insulta risku. Relatīvais risks nemainās atkarībā no vecuma vai laika kopš menopauzes. Tomēr, ņemot vērā, ka insulta sākotnējais risks ir būtiski atkarīgs no vecuma, vispārējais insulta risks sievietēm, kas lieto HAT, palielinās līdz ar vecumu.

### Citi gadījumi

Estrogēni var izraisīt šķidruma aizturi un tādēļ pacientes ar sirds vai nieru darbības traucējumiem ir rūpīgi jānovēro.

Sievietes, kurām jau pirms hormonu terapijas ir bijusi hipertrigliceridēmija, estrogēna aizstājterapijas vai hormonaizstājterapijas laikā ir rūpīgi jānovēro, jo retos gadījumos šādā situācijā estrogēnu terapijas laikā ir novērota ievērojami palielināta triglicerīdu koncentrācija plazmā, kā rezultātā radies pankreatīts.

Estrogēni paaugstina tiroīdu saistošā globulīna (TSG) līmeni, kas paaugstina cirkulējošo kopējo tiroīdo hormonu daudzumu (nosakot ar proteīniem saistīto jodu (PSJ)), T4 līmeni (ar kolonas metodi vai radioimunoloģisko metodi) vai T3 līmeni (ar radioimunoloģisko metodi). Ir samazināta T3 sveķu saistīšana, kas liecina par paaugstinātu TSG. Brīvā T4 un brīvā T3 koncentrācijas saglabājas neizmainītas. Serumā var būt paaugstināts citu saistošo proteīnu, t.i., kortikoīdus saistošā globulīna (KSG), dzimumhormonus saistošā globulīna (DzHSG) līmenis, kas izraisa attiecīgo cirkulējošo kortikosteroīdu un dzimumsteroīdu daudzuma palielināšanos. Brīvo vai bioloģiski aktīvo hormonu koncentrācijas nemainās. Var paaugstināties citu plazmas proteīnu (angiotensinogēna/renīna substrāta, alfa-1-antitripsīna, ceruloplazmīna) līmenis.

HAT neuzlabo kognitīvo funkciju. Ir nedaudz pierādījumu, ko sniedz WHI pētījums, par palielinātu iespējamās demences risku sievietēm, kuras sākušas nepārtrauktu kombinētās vai tikai estrogēnus saturošas HAT saņemšanu pēc 65 gadu vecuma.

## **Lokālas blakusparādības**

Intravagināli lietotais aplikators var izraisīt nelielu vietēju traumu — it īpaši sievietēm, kurām ir izteikta maksts atrofija.

Palīgvielas benzilspirts un cetilstearilspirts.

*[Montavit zālēm iepriekš minētā teikuma vietā jālieto tikai teksta turpinājumā esošais teikums]*

Palīgvielas benzilspirts, cetilstearilspirts un propilēnglikols.

Šīs zāles satur [daudzums mg] benzilspirta vienā lietošanas devā. Benzilspirts var izraisīt vieglu lokālu kairinājumu.

Šīs zāles satur cetilstearilspirtu, kas var izraisīt lokālu ādas kairinājumu (piemēram, kontaktdermatītu).

*[Montavit zālēm papildus jānorāda šeit]*

Šīs zāles satur [daudzums mg] propilēnglikola vienā lietošanas devā.

- **4.5. apakšpunkts. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

*[Jāievieto turpmāk minētais teksts, aizvietojot šī apakšpunkta pašreizējo tekstu]*

[piešķirtais nosaukums] mijiedarbība ar citām zālēm nav pētīta.

Taču estrogēnu metabolismu var pastiprināt vienlaikus lietotas zāles, kas inducē zāles metabolizējošus enzīmus, īpaši citohroma P450 enzīmus, piemēram, pretkrampju līdzekļi (piemēram, fenobarbitāls, fenitoīns, karbamazepīns) un pretinfekcijas līdzekļi (piemēram, rifampicīns, rifabutīns, nevirapīns, efavirenzs).

Lai gan ir zināms, ka ritonavīrs un nelfinavīrs ir spēcīgi inhibitori, tomēr, lietojot vienlaikus ar steroīdiem hormoniem, tie darbojas pretēji — inducējoši. Divšķautņu asinszāli (*Hypericum Perforatum*) saturoši ārstniecības augu līdzekļi var inducēt estrogēnu metabolismu.

Klīniski paaugstināts estrogēnu metabolisms var izraisīt samazinātu iedarbību un dzemdes asiņošanas profila izmaiņas.

Ievadot maksti, tiek novērsta aknu pirmā loka ietekme, un tāpēc enzīmu inducētāji vagināli lietotus estrogēnus, iespējams, ietekmē mazāk nekā iekšķīgi lietotus hormonus.

- **4.6. apakšpunkts. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

*[Šajā apakšpunktā jāievieto turpmāk minētais teksts, un pašreizējais teksts jāizdzēš]*

### **Grūtniecība**

[piešķirtais nosaukums] nav indicēts lietošanai grūtniecības laikā. Ja [piešķirtais nosaukums] lietošanas laikā iestājas grūtniecība, ārstēšana nekavējoties jāpārtrauc. Lielākās daļas līdz šim veikto epidemioloģisko pētījumu rezultāti, kas ir būtiski attiecībā uz nejaušu augļa pakļaušanu estrogēnu ietekmei, neliecina par teratogēnu vai fetotoksisku ietekmi.

### **Barošana ar krūti**

[piešķirtais nosaukums] nedrīkst lietot barošanas krūti laikā.

- **4.7. apakšpunkts. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

[Šajā apakšpunktā jāievieto turpmāk minētais teksts, un pašreizējais teksts jāizdzēš]

Nav sagaidāms, ka [piešķirtais nosaukums] būtu ietekme uz modrību vai koordināciju.

- **4.8. apakšpunkts. Nevēlamās blakusparādības**

[Šajā apakšpunktā jāievieto turpmāk minētais teksts, un pašreizējais teksts jāizdzēš]

### **Pācreģistrācijas pieredze**

Saistībā ar [piešķirtais nosaukums] ziņots par šādām nevēlamām blakusparādībām:

Orgānu sistēmu klasifikācija (MedDRA)	Retāk ( $\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$ )	Ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ )
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Pārejošs, viegls lokāls kairinājums (t.i., nieze, dedzināšana). Nelieli izdalījumi	Ādas paaugstinātas jutības reakcija (alerģiska kontaktekzēma)

Ar iekšķīgi lietojamu un/vai transdermālu estrogēnu terapiju tiek saistītas šādas nevēlamas blakusparādības (grupas iedarbība):

Orgānu sistēmu klasifikācija	Bieži $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$ ( $\geq 1\ %$ un $< 10\ %$ )	Retāk $> 1/1000$ līdz $< 1/100$ ( $> 0,1\ %$ un $< 1\ %$ )
Infekcijas un infestācijas		Vaginīts, ieskaitot vaginālo kandidozi
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība
Psihiskie traucējumi	Depresija	Dzimumtieksmes pārmaiņas, garastāvokļa traucējumi
Nervu sistēmas traucējumi		Reibonis, galvassāpes, migrēna, trauksme
Acu bojājumi		Kontaktlēcu nepanesība
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Venoza tromboze, plaušu embolija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Slikta dūša, vēdera uzpūšanās, sāpes vēderā
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		Žultspūšļa slimība



Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija	Hloazma/melazma, hirsutisms, nieze, izsitumi
Skeleta-muskuļu, saistaudu sistēmas un kaulu bojājumi	Artralģijas, krampji kājās	
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Patoloģiska dzemdes asiņošana (starpmenstruāla asiņošana/smērēšanās), sāpes krūšu dziedzeros, krūšu jutīgums, krūšu palielināšanās, izdalījumi no krūtīm, leukoreja	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Tūska
Izmeklējumi	Ķermeņa masas pārmaiņas (palielināšanās vai samazināšanās), paaugstināts triglicerīdu līmenis	

### **Citi riski**

Saistībā ar estrogēna/progestogēna terapiju ziņots par citām blakusparādībām.

- Ādas un zemādas audu bojājumi: daudzformu eritēma, nodozā eritēma, vaskulārā purpura;
- iespējama demence pēc 65 gadu vecuma (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- žultspūšļa slimība.

### **Krūts vēža risks**

- Ir ziņots, ka sievietēm, kas saņem kombinēto estrogēna-progestogēna terapiju ilgāk nekā 5 gadus, krūts vēža diagnosticēšanas risks ir līdz pat 2 reizēm lielāks.
- Jebkurš palielināts risks to sieviešu starpā, kas lieto tikai estrogēnu saturošu terapiju, ir būtiski mazāks par to, ko novēro sievietēm, kas saņem kombinēto estrogēna-progestogēna terapiju.
- Riska līmenis ir atkarīgs no lietošanas ilguma (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Teksta turpinājumā norādīti lielākā randomizētā, placebo kontrolētā pētījuma (WHI pētījuma) un lielākā epidemioloģiskā pētījuma (MWS) rezultāti.

**Pētījums "Million Women Study" (MWS) – paredzamais krūts vēža papildu risks pēc 5 gadu lietošanas**

Vecuma diapazons (gadi)	Papildu gadījumi uz 1000 HAT lietotājiem 5 gadu periodā*	Riska koeficients#	Papildu gadījumi uz 1000 HAT lietotājiem 5 gadu laikā (95 % TI)
<b>Tikai estrogēnu saturoša HAT</b>			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
<b>Kombinētā estrogēna-progestogēna terapija</b>			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

\* Sastopamība dalības sākumā attīstītās valstīs.  
# Vispārējā riska koeficients. Riska koeficients nav konstants, bet palielinās līdz ar lietošanas ilgumu. Piezīme: tā kā krūts vēža sastopamība ir dažādās ES valstīs ir atšķirīga, arī krūts vēža papildu gadījumu skaits mainās proporcionāli.

#### ASV veiktie WHI pētījumi – krūts vēža papildu risks pēc 5 gadus ilgas lietošanas

Vecuma diapazons (gadi)	Sastopamība uz 1000 sievietēm placebo grupā 5 gadu periodā	Riska koeficients un 95 % TI	Papildu gadījumi uz 1000 HAT lietotājiem 5 gadu laikā (95 % TI)
<b>tikai CEE estrogēns</b>			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
<b>CEE+MPA estrogēns &amp; progestogēns #</b>			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)

\* WHI pētījums sievietēm bez dzemdes, kas neliecināja par palielinātu krūts vēža risku.  
# Ja analizē iekļāva tikai sievietes, kas pirms pētījuma nebija lietojušas HAT, pirmajos 5 ārstēšanas gados nekonstatēja riska palielināšanos: pēc 5 gadiem risks bija lielāks nekā sievietēm, kas nelietoja HAT

#### Endometrija hiperplāzija un karcinoma

##### Pēcmenopauzes vecuma sievietes ar dzemdi

Endometrija vēža risks ir apmēram 5 gadījumi uz katrām 1000 sievietēm ar dzemdi, kas nelieto HAT. Atkarībā no tikai estrogēnu saturošas HAT ilguma un estrogēna devas, endometrija vēža riska pieaugums epidemioloģiskajos pētījumos bija no 5 līdz 55 papildu gadījumiem uz katrām 1000 sievietēm vecumā no 50 līdz 65 gadiem.

##### Olnīcu vēzis

Tikai estrogēnu saturošas vai kombinētas estrogēna-progestogēna HAT lietošana ir bijusi saistīta ar nedaudz paaugstinātu olnīcu vēža diagnosticēšanas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

52 epidemioloģisko pētījumu metaanalīzē ziņots par paaugstinātu olnīcu vēža risku sievietēm, kas pašlaik lieto HAT, salīdzinot ar sievietēm, kas nekad nav lietojušas HAT (RA 1,43, 95 % TI 1,31-1,56). Sievietēm vecumā no 50 līdz 54 gadiem, kas HAT lietojušas 5 gadus, tas izraisa aptuveni 1 papildu gadījumu uz 2000 lietotājiem. 50-54 gadus vecām sievietēm, kas nelieto HAT, aptuveni 2 sievietēm no 2000 piecu gadu laikā tiek diagnosticēts olnīcu vēzis.

##### Venozas trombembolijas risks

HAT ir saistīta ar 1,3-3 reizes lielāku venozas trombembolijas (VTE), t. i., dziļo vēnu trombozes vai plaušu embolijas, rašanās relatīvo risku. Iespējamība, ka tā notiek, ir lielāka pirmajā HAT lietošanas gadā (skatīt 4.4. apakšpunktu). WHI pētījumu rezultāti ir šādi:

#### WHI pētījumi – VTE papildu risks 5 gadus ilgas lietošanas laikā

Vecuma diapazons (gadi)	Sastopamība uz 1000 sievietēm placebo grupā 5 gadu periodā	Riska koeficients un 95 % TI	Papildu gadījumi uz 1000 lietotājiem
<b>Tikai estrogēns iekšķīgi*</b>			

Vecuma diapazons (gadi)	Sastopamība uz 1000 sievietēm placebo grupā 5 gadu periodā	Riska koeficients un 95 % TI	Papildu gadījumi uz 1000 lietotājām
50-79	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
<b>Kombinēts estrogēns-progestogēns iekšķīgi</b>			
50-79	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

*\*Pētījums, kurā piedalījās sievietes bez dzemdes*

#### Koronāro artēriju slimības risks

Kombinētas estrogēnu-progestogēnu saturošas HAT lietotājām pēc 60 gadu vecuma ir nedaudz palielināts koronāro artēriju slimības risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Išēmiska insulta risks

Tikai estrogēnu saturoša un kombinēta estrogēna-progestogēna terapija ir saistīta ar līdz pat 1,5 reizēm lielāku išēmiska insulta relatīvo risku. Hemorāģiska insulta risks HAT lietošanas laikā nav palielināts.

Šis relatīvais risks nav atkarīgs no vecuma vai lietošanas ilguma, taču sākotnējais risks ir stipri atkarīgs no vecuma. Vispārējais insulta risks sievietēm, kas lieto HAT, ar vecumu palielinās (skat. 4.4. apakšpunktu).

#### **Apvienoti WHI pētījumu dati – išēmiska insulta papildu risks\* 5 gadus ilgas lietošanas laikā**

Vecuma diapazons (gadi)	Sastopamība uz 1000 sievietēm placebo grupā 5 gadu periodā	Riska koeficients un 95 % TI	Papildu gadījumi uz 1000 lietotājām 5 gadu laikā
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

*\*Netika veikta diferenciācija starp išēmisku un hemorāģisku insultu*

#### **Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām**

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.\*

*[\*Drukātos materiālus lūdzam papildināt saskaņā ar QRD veidnes norādījumiem.]*

- **4.9. apakšpunkts. Pārdozēšana**

*[Šajā apakšpunktā jāievieto turpmāk minētais teksts. Pašreizējais teksts jāizdzēš.]*

Pēc netišas vai tīšas liela [piešķirtais nosaukums] daudzums lietošanas iespējamas tādas blakusparādības kā, piemēram, sūdzības par kuņģa-zarnu trakta darbību, slikta dūša utt. Ārstēšana ir simptomātiska.

- **5.1. apakšpunkts. Farmakodinamiskās īpašības**

[...]

*[Šajā apakšpunktā jāievieto turpmāk minētais teksts.]*

Aktīvā sastāvdaļa (sintētiskais 17β-estradiols) ir ķīmiski un bioloģiski identiska endogēnajam cilvēka estradiolam.

Sievietēm pēcmenopauzes periodā vagināli lietots estrogēns mazina maksts atrofijas simptomus, ko izraisa estrogēnu deficīts.

Maksts simptomu uzlabojums tika panākts pirmajās 4 ārstēšanas nedēļās.

- **5.2. apakšpunkts. Farmakokinētiskās īpašības**

*[Šajā apakšpunktā jāievieto turpmāk minētais teksts. Pašreizējais teksts jāizdzēš.]*

Lietojot vagināli, estradiols uzsūcas no maksts epitēlija un nonāk asinsritē koncentrācijā, kas pārsniedz pēcmenopauzes diapazonu.

Pēc vienas 2 g [piešķirtais nosaukums] devas, kas ir līdzvērtīgi 200 µg E2, lietošanas noteikti šādi raksturlielumi:  $AUC_{0-36} = 1285,2$  pg/ml\*h un  $C_{max} = 103,5$  pg/ml. Geometriskais vidējais E2 eliminācijas pusperiods bija 5,05 stundas ar lielu individuālo rādītāju mainību.

Četras nedēļas ilgā vairāku devu pētījumā vidējā estradiola koncentrācija serumā sākumstāvoklī un zemākajā koncentrācijā (noteikta aptuveni 36 stundas pēc pēdējās pētījuma zāļu lietošanas reizes) attiecīgi bija 6,4 pg/ml un 15,1 pg/ml.  $C_{max}$  līmenis šajā pētījumā netika noteikts.

Estradiols tiek ātri metabolizēts aknās un zarnu traktā līdz estronam un pēc tam līdz estriolam. Estradiola pārveidošanās par estriolu ir neatgriezeniska. Vairāk nekā 95 % estriola izdalās ar urīnu, galvenokārt glikuronīdu veidā.

- **5.3. apakšpunkts. Preklīniskie dati par drošumu**

*[Šajā apakšpunktā jāievieto turpmāk minētais teksts. Pašreizējais teksts jāizdzēš.]*

17β-estradiols ir labi zināma viela. Neklīniskie pētījumi nesniedza nozīmīgus papildu datus par klīnisko drošumu papildus tiem, kas jau ir iekļauti citos zāļu apraksta apakšpunktos.

## B. Marķējuma teksts

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

{VEIDS/TIPS}

### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

{(Piešķirtais) nosaukums stiprums (mikrogrami/g) zāļu forma}

{Aktīvā(-s) viela(-s)}

[...]

**Teksts, kas jānorāda uz ārējā iepakojuma**

### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

*[Lodziņā šajā apakšpunktā jāievieto turpmāk minētais teksts]*

Lietot maksimāli 4 nedēļas

[...]

**Teksts, kas jānorāda uz tiešā iepakojuma**

### 5. CITA

*[Lodziņā šajā apakšpunktā jāievieto turpmāk minētais teksts]*

Lietot maksimāli 4 nedēļas

## C. Lietošanas instrukcija

- **1. punkts. Kas ir [piešķirtais nosaukums] un kādam nolūkam to lieto**

*[Šajā apakšpunktā jāievieto turpmāk minētais teksts.]*

[piešķirtais nosaukums] pieder pie zāļu grupas, ko sauc par vaginālu hormonaizstājterapiju (HAT).

To lieto, lai mazinātu menopauzes simptomus makstī (piemēram, sausumu vai kairinājumu). Medicīniski to sauc par maksts atrofiju. To izraisa estrogēna līmeņa pazemināšanās Jūsu organismā. Pēc menopauzes tas notiek dabiski.

[piešķirtais nosaukums] iedarbojas, aizstājot estrogēnu, kas parasti veidojas sievietes olnīcās. To ievada makstī, lai hormons tiktu atbrīvots, kur tas nepieciešams. Tādējādi var tikt mazināta diskomforta sajūta makstī.

- **2. punkts. Kas Jums jāzina pirms [piešķirtais nosaukums] lietošanas**

*[Šajā apakšpunktā jāievieto turpmāk minētais teksts, un pašreizējais teksts jāizdzēš]*

Ārstēšanas ar [piešķirtais nosaukums] laikā estradiola koncentrācija plazmā paaugstinās virs pēcmenopauzes vecuma sievietes fizioloģiskā diapazona. Tādēļ drošuma apsvērumu dēļ Jūs nedrīkstat lietot [piešķirtais nosaukums] ilgāk par 4 nedēļām.

Nelietojiet [piešķirtais nosaukums] kopā ar citām HAT zālēm (piemēram, estrogēnu tabletēm, plāksteriem vai gelu) karstuma viļņu ārstēšanai vai osteoporozes profilaksei.

Informācija par līdzšinējo veselības stāvokli un regulāras pārbaudes

HAT lietošana rada risku, kas jāņem vērā, lemjot par to, vai sākt [piešķirtais nosaukums] lietošanu vai turpināt to.

Pirms HAT lietošanas uzsākšanas Jūsu ārsts Jums uzdos jautājumus par Jūsu un Jūsu ģimenes locekļu līdzšinējo veselības stāvokli. Jūsu ārsts var nolemt veikt vispārīgu veselības pārbaudi. Tā var ietvert krūšu pārbaudi un/vai iekšējo izmeklēšanu, ja tas ir nepieciešams.

Veiciet regulāru krūšu skrīninga izmeklēšanu, kā to ieteicis Jūsu ārsts.

- **Nelietojiet [piešķirtais nosaukums] šādos gadījumos:**

ja uz Jums attiecas jebkas no šeit minētā. Ja neesat pārliecināta par kādu no šeit minētajiem punktiem, pirms [piešķirtais nosaukums] lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Nelietojiet [piešķirtais nosaukums] šādos gadījumos:

- Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret estradiolu vai kādu citu no [piešķirtais nosaukums] sastāvdaļām (uzskaitītas 6. punktā "Papildu informācija");
- Jums pašlaik ir vai kādreiz ir bijis krūts vēzis vai ir aizdomas par to;
- Jums pašlaik ir vai kādreiz ir bijis pret estrogēniem jutīgs vēzis (piemēram, dzemdes gļotādas (endometrija) vēzis) vai ir aizdomas par to;
- Jums ir nezināmas izcelsmes maksts asiņošana;
- Jums ir pārmērīgi sabiezēta dzemdes gļotāda (endometrija hiperplāzija), kas netiek ārstēta;
- Jums pašlaik ir vai kādreiz ir bijis asins receklis vēnā (tromboze) (piemēram, kājās (dziļo vēnu tromboze) vai plaušās (plaušu embolija));

- Jums ir asinsreces traucējumi (piemēram, C proteīna, S proteīna vai antitrombīna deficīts);
- Jums pašlaik ir vai nesen ir bijusi slimība, ko izraisa asins recekļi artērijās (piemēram, sirdslēkme, insults vai stenokardija);
- Jums pašlaik ir vai kādreiz ir bijusi aknu slimība un Jūsu aknu funkcionālo testu rezultāti nav normalizējušies;
- Jums ir reti sastopama asins slimība, ko sauc par „porfiriju”, kas pārmantojas ģimenēs (ir iedzimta).

Ja kāds no iepriekš minētajiem traucējumiem Jums pirmo reizi rodas [piešķirtais nosaukums] lietošanas laikā, nekavējoties pārtrauciet tā lietošanu un konsultējieties ar ārstu.

- o **Kad, lietojot [piešķirtais nosaukums], nepieciešama īpaša piesardzība**

Pirms ārstēšanas uzsākšanas pastāstiet savam ārstam, ja Jums pašlaik ir vai kādreiz ir bijis kāds no šiem traucējumiem, jo <piešķirtais nosaukums> terapijas laikā tie var atsākties vai pasliktināties. Tādā gadījumā Jums biežāk jāapmeklē ārsts, lai veiktu pārbaudes:

- fibroīdi dzemdes iekšienē;
- dzemdes gļotādas augšana ārpus dzemdes (endometrioze) vai pārmērīga dzemdes gļotādas augšana (endometrija hiperplāzija) anamnēzē;
- paaugstināts asins recekļu rašanās risks (skatīt „Asins recekļi vēnās (tromboze)”);
- palielināts estrogēn jutīga vēža risks (piemēram, krūts vēzis mātei, mātai vai vecmāmiņai);
- paaugstināts asinsspiediens;
- aknu slimība (piemēram, labdabīgs aknu audzējs);
- diabēts;
- žultsakmeņi;
- migrēna vai (stipras) galvassāpes;
- imūnsistēmas slimība, kas skar daudzus organisma orgānus (sistēmiska sarkanā vilkēde, SSV);
- epilepsija;
- astma;
- slimība, kas skar bungādiņu un dzirdi (otoskleroze);
- ļoti liels tauku daudzums asinīs (triglicerīdi);
- šķidruma aizture, kas radusies sirds vai nieru problēmu dēļ;

- o **Kad nekavējoties jāpārtrauc [piešķirtais nosaukums] lietošana un jākonsultējas ar ārstu**

Ja HAT lietošanas laikā pamanāt kādu no šīm pazīmēm:

- jebkurš no sadaļā „Nelietojiet [piešķirtais nosaukums] šādos gadījumos” minētajiem traucējumiem;

- ādas vai acu baltumu iekrāsošanās dzeltenā krāsā (dzelte). Tās var būt aknu slimības pazīmes;
- izteikta asinsspiediena paaugstināšanās (simptomi var būt galvassāpes, nogurums, reibonis);
- migrēnai līdzīgas galvassāpes, kas rodas pirmo reizi;
- ja Jums iestājas grūtniecība;
- ja konstatējat par asins recekli liecinošas pazīmes, piemēram:
  - sāpīgu kāju pietūkumu un apsārtumu;
  - pēkšņas sāpes krūškurvī;
  - apgrūtinātu elpošanu.

Sīkāku informāciju skatīt sadaļā „Asins recekli vēnās (tromboze)”.

### **HAT un vēzis**

Pārmērīgs dzemdes gļotādas sabiezējums (endometrija hiperplāzija) un dzemdes gļotādas vēzis (endometrija vēzis).

Tikai estrogēnu saturošas HAT lietošana palielina pārmērīga dzemdes gļotādas sabiezējuma (endometrija hiperplāzija) un dzemdes gļotādas vēža (endometrija vēzis) attīstības risku.

Lietojot [piešķirtais nosaukums] 4 nedēļas vai mazāk, progesterogēna pievienošana nav nepieciešama. Tomēr, lietojot [piešķirtais nosaukums] ilgāk par ieteikto laika periodu, pārmērīga dzemdes gļotādas sabiezējuma risks nav zināms.

Ja Jums rodas asiņošana vai asins pilienu izdalīšanās (smērēšanās), vai ja šīs asiņošanas turpinās pēc tam, kad esat pārtraukusi [piešķirtais nosaukums] lietošanu, Jums jāapmeklē ārsts. Tas var liecināt, ka endometrijs ir kļuvis biezāks.

### **Krūts vēzis**

Pierādījumi liecina, ka kombinētu estrogēnu-progesterogēnu saturošu zāļu un, iespējams, arī tikai estrogēnu saturošas HAT lietošana palielina krūts vēža risku. Papildu risks ir atkarīgs no tā, cik ilgi Jūs lietojat HAT. Papildu risks kļūst skaidrs dažu gadu laikā. Taču tas normalizējas dažu gadu (ne vairāk kā 5 gadu) laikā pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Sievietēm, kam ir izoperēta dzemde un kas saņem tikai estrogēnu saturošu HAT 5 gadu periodā, krūts vēža riska palielināšanās netiek konstatēta vai tā ir neliela.

### **Salīdzinājums**

50–79 gadus vecām sievietēm, kas nelieto HAT, vidēji 9–17 sievietēm no 1000 piecu gadu laikā tiek diagnosticēts krūts vēzis. 50–79 gadus vecām sievietēm, kas lieto estrogēnu-progesterogēnu saturošu HAT 5 gadus, ir 13–23 gadījumi uz 1000 lietotājām (t. i., 4–6 papildu gadījumi).

Regulāri pārbaudiet savas krūtis. Konsultējieties ar ārstu, ja konstatējat jebkādas izmaiņas, piemēram:

- bedrīšu veidošanos ādā;
- krūts gala pārmaiņas;
- redzamus vai sataustāmus sabiezējumus.



Turklāt Jums pēc attiecīgu piedāvājumu saņemšanas ieteicams iesaistīties mamogrāfijas skrīninga programmās. Veicot mamogrāfijas skrīningu, ir svarīgi informēt rentgenizmeklētājus par veicamo medmāsu/veselības aprūpes speciālistu, ka lietojat HAT, jo šīs zāles var palielināt Jūsu krūšu blīvumu, kas var ietekmēt mamogrāfijas rezultātu. Ja ir palielināts krūšu blīvums, mamogrāfijas pārbaudē var netikt konstatēti visi sabiezējumi.

### Olnīcu vēzis

Olnīcu vēzis ir sastopams daudz retāk nekā krūts vēzis. Tikai estrogēnu saturošas un kombinētas estrogēna-progestogēna HAT lietošana ir bijusi saistīta ar nedaudz paaugstinātu olnīcu vēža risku.

Olnīcu vēža risks mainās atkarībā no vecuma. 50–54 gadus vecām sievietēm, kas nelieto HAT, aptuveni 2 sievietēm no 2000 piecu gadu laikā tiek diagnosticēts olnīcu vēzis. Sievietēm, kas lieto HAT 5 gadus, ir apmēram 3 gadījumi uz 2000 lietotājām (t.i., apmēram 1 papildus gadījums).

### **HAT ietekme uz sirdi un asinsriti**

#### **Asins recekļi vēnās (tromboze)**

Asins recekļu vēnās risks HAT lietotājām ir aptuveni 1,3–3 reizes lielāks nekā sievietēm, kas HAT nelieto (it īpaši pirmajā HAT lietošanas gadā).

Asins recekļi var būt nopietni, un tad, ja kāds nokļūst līdz plaušām, ir iespējamās sāpes krūšu kurvī, elpas trūkums, samaņas zudums vai pat nāve.

Asins recekļa iespējamība vēnās palielinās līdz ar vecumu un ja uz Jums attiecas kāds no turpmāk minētajiem traucējumiem. Pastāstiet ārstam, ja kāda no turpmāk minētajām situācijām ir attiecināma uz Jums:

- Jūs ilgstoši nespējat staigāt lielas operācijas, traumas vai slimības dēļ (skatīt arī 3. punktu "Ja Jums nepieciešama operācija");
- Jums ir būtiski palielināta ķermeņa masa ( $\text{KMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ );
- Jums ir jebkādas asinsreces problēmas, ko ilgstoši nepieciešams ārstēt ar zālēm, kas novērš asins recekļu veidošanos;
- ja kādam no Jūsu tuviem radniekiem kādreiz ir bijis asins receklis kājā, plaušās vai kādā citā orgānā;
- Jums ir sistēmiska sarkanā vilkēde (SSV);
- Jums ir vēzis.

Informāciju par asins recekļa pazīmēm skatīt sadaļā "Kad nekavējoties jāpārtrauc [piešķirtais nosaukums] lietošana un jākonsultējas ar ārstu".

### *Salīdzinājums*

Vērtējot 50–59 gadus vecas sievietes, kas nelieto HAT, paredzams, ka 5 gadu laikā vidēji 4–7 no 1000 sievietēm radīsies asins receklis vēnā.

Sievietēm 50–59 gadu vecumā, kas saņēmušas estrogēna-progestogēna HAT ilgāk nekā 5 gadus, tas var būt 9 līdz 12 gadījumos uz 1000 terapijas saņēmējām (t.i., 5 papildu gadījumi).

Sievietēm 50–59 gadu vecumā, kam izņemta dzemde un kas saņēmušas tikai estrogēnu saturošu HAT ilgāk nekā 5 gadus, tas var būt 5 līdz 8 gadījumos uz 1000 terapijas saņēmējam (t.i., 1 papildu gadījums).

## **Sirds slimība (sirdslēkme)**

Nav pierādījumu, ka HAT novērstu sirdslēkmi.

Sievietēm vecumā virs 60 gadiem, kas saņem estrogēna-progestogēna HAT, ir nedaudz lielāka sirds slimības attīstīšanās iespējamība nekā sievietēm, kas nav saņēmušas nekādu HAT.

Sievietēm, kam izņemta dzemde un kas saņēmušas tikai estrogēnu saturošu terapiju, sirds slimības attīstīšanās risks nav paaugstināts.

## **Insults**

Insulta risks HAT lietotājām ir aptuveni 1,5 reizes lielāks nekā sievietēm, kas HAT nesaņem. Insulta papildu gadījumu skaits HAT lietošanas dēļ palielinās līdz ar vecumu.

### *Salīdzinājums*

Vērtējot 50–59 gadus vecas sievietes, kas nesaņem HAT, insults 5 gadu laikā paredzams vidēji 8 sievietēm no 1000. Sievietēm 50–59 gadu vecumā, kas saņem HAT, paredzami 11 gadījumi uz 1000 terapijas saņēmējām (t.i., 3 papildu gadījumi).

## **Citi gadījumi**

HAT nenovērš atmiņas zudumu. Ir atsevišķi pierādījumi, kas liecina par lielāku atmiņas zuduma risku sievietēm, kas sākušas saņemt HAT pēc 65 gadu vecuma. Konsultējieties ar ārstu.

## **Lokālas blakusparādības**

Intravagināli lietotais aplikators var izraisīt nelielu vietēju traumu.

## **Bērni un pusaudži**

[piešķirtais nosaukums] nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem.

### ○ **Citas zāles un [piešķirtais nosaukums]**

[piešķirtais nosaukums] mijiedarbība ar citām zālēm nav pētīta.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes, augu izcelsmes zāles un citas dabīgas izcelsmes zāles.

Dažas zāles var ietekmēt [piešķirtais nosaukums] iedarbību. Tas var izraisīt neregulāru asiņošanu. Tas attiecas uz šādām zālēm:

- zālēm epilepsijas ārstēšanai (piemēram, barbiturātiem, fenitoīnu un karbamazepīnu);
- zālēm tuberkulozes ārstēšanai (piemēram, rifampicīnu un rifabutīnu);
- zālēm HIV infekcijas ārstēšanai (piemēram, nevirapīnu, efavirenu, nelfinavīru un ritonavīru);
- augu izcelsmes zālēm, kas satur divšķautņu asinszāli (*Hypericum Perforatum*).

## **Laboratoriskās analīzes**

Ja Jums nepieciešams veikt asins analīzes, pastāstiet ārstam vai laboratorijas personālam, ka lietojat [piešķirtais nosaukums], jo šīs zāles var ietekmēt dažu laboratorisko analīžu rezultātus.

### ○ **Grūtniecība un barošana ar krūti**

[Piešķirtais nosaukums] paredzēts lietošanai tikai sievietēm pēcmenopauzes vecumā. Ja Jums iestājas grūtniecība, pārtrauciet [piešķirtais nosaukums] lietošanu un sazinieties ar ārstu. [Piešķirtais nosaukums] nedrīkst lietot barošanas ar krūti laikā.

### ○ **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Nav zināmas ietekmes.

[piešķirtais nosaukums] satur benzilspirtu un cetilstearilspirtu.

*[Montavit zālēm tā vietā jālieto šāds teikums]*

[piešķirtais nosaukums] satur benzilspirtu, cetilstearilspirtu un propilēnglikolu.

Šīs zāles satur [daudzums mg] benzilspirta vienā lietošanas devā. Benzilspirts var izraisīt vieglu lokālu kairinājumu.

Cetilstearilspirts var izraisīt lokālu ādas kairinājumu (piemēram, kontaktdermatītu).

*[Montavit zālēm jāpievieno šāds teikums]*

Šīs zāles satur [daudzums mg] propilēnglikola vienā lietošanas devā. Propilēnglikolam, kas ir šo zāļu sastāvā, var būt tāda pati iedarbība kā alkoholam, un tas var palielināt blakusparādību iespējamību. Propilēnglikols var izraisīt ādas kairinājumu.

## • **3. punkts. Kā lietot [piešķirtais nosaukums]**

*[Šajā apakšpunktā jāievieto turpmāk minētais teksts, un pašreizējais teksts jāizdzēš]*

Vienmēr lietojiet [piešķirtais nosaukums] tieši saskaņā ar šajā instrukcijā dotajiem norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam vai farmaceitam.

Ārsts centīsies Jūsu simptomu ārstēšanai izrakstīt vismazāko devu visīsākajam lietošanas laikam. Konsultējieties ar ārstu, ja Jums liekas, ka šī deva ir pārāk stipra vai nepietiekami stipra.

- Jūs varat sākt [piešķirtais nosaukums] lietošanu jebkurā Jums ērtā dienā.
- [piešķirtais nosaukums] ir krēms lietošanai makstī.
- [piešķirtais nosaukums] makstī jāievada ar aplikatoru.

- Pēc katras lietošanas reizes aplikators jānomazgā ar siltu ūdeni.
- Ja aplikators ir bojāts, Jūs nedrīkstat to lietot un Jums jāinformē ražotājs.
- Lai izvairītos no iespējamajām blakusparādībām partnerim, [piešķirtais nosaukums] nedrīkst lietot tieši pirms dzimumakta vai kā lubrikantu.
- Ievērojiet īpašu piesardzību, lietojot [piešķirtais nosaukums] kopā ar lateksa izstrādājumiem (piemēram, prezervatīviem, diafragmu), jo tas satur palīgvielas (citas sastāvdaļas, it īpaši stearātus), kas var mazināt šo izstrādājumu funkcionalitāti un tādējādi padarīt tos mazāk drošus.
- Ja Jūsu maksts āda ir ļoti viegli ievainojama, ievietojiet aplikatoru makstī uzmanīgi.

#### *Cik daudz lietot*

- Pirmā ārstēšanas nedēļa:  
ievadiet 1 papildīta aplikatora saturu (= 2 g krēma) pirms naktsmiera katru otro dienu (starp devām ievērojiet divu dienu intervālu).
- Otrā līdz ceturtnā ārstēšanas nedēļa:  
ievadiet 1 papildīta aplikatora saturu (= 2 g krēma) pirms naktsmiera divas reizes nedēļā (starp devām ievērojiet 3 vai 4 dienu intervālu).

Nelietojiet [piešķirtais nosaukums] ilgāk par 4 nedēļām. Nelietojiet pāri palikušās zāles pēc ārstēšanas kursa pabeigšanas.

*[Šajā apakšpunktā ir ievietota krēma lietošana ar aplikatoru. Šīs procedūras laikā šī 3. punkta daļa nav tikusi mainīta]*

*[...]*

*[Aiz sadaļas "Pēc lietošanas notīriet aplikatoru" jāievieto šāds teksts]*

#### *Cik ilgi jāturpina [piešķirtais nosaukums] lietošana?*

[piešķirtais nosaukums] nedrīkst lietot ilgāk par 4 nedēļām.

Nav zināms, vai ilgstoša terapija vai atkārtoti ārstēšanas kursi var izraisīt dzemdes gļotādas sabiezējumu (endometrija hiperplāziju) un dzemdes vēzi (endometrija vēzi). Tādēļ ilgstoša ārstēšana ilgāk par 4 nedēļām nav ieteicama. Ja vaginālās atrofijas simptomi saglabājas vēl pēc 4 nedēļām, jāapsver citas terapijas. Lūdzu, konsultējieties ar ārstu.

Ja Jums rodas asiņošana vai asins pilienu izdalīšanās (smērēšanās), vai ja šīs asiņošanas turpinās pēc tam, kad esat pārtraukusi [piešķirtais nosaukums] lietošanu, Jums jāapmeklē ārsts. Tas var liecināt, ka endometrijs ir kļuvis biežāks.

- **Ja esat lietojis [piešķirtais nosaukums] vairāk nekā noteikts**

Ja vienā reizē lietojat pārāk daudz [piešķirtais nosaukums], ir iespējamas tādas blakusparādības kā slikta dūša. Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- **Ja esat aizmirsis lietot [piešķirtais nosaukums]**

Nelietojiet dubultu [piešķirtais nosaukums] devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Turpiniet ārstēšanu kā parasti.

- o **Ja pārtraucat lietot [piešķirtais nosaukums]**

Jūsu ārsts paskaidros ārstēšanas pārtraukšanas ietekmi un kad ārstēšanu pārtraukt. Ārsts apspriedīs ar Jums arī citas ārstēšanas iespējas.

- o **Ja Jums nepieciešama operācija**

Ja Jums paredzēta operācija, pastāstiet ķirurgam, ka Jūs lietojat [piešķirtais nosaukums]. Jums var būt nepieciešams pārtraukt [piešķirtais nosaukums] lietošanu (skatīt 2. punktu "Asins recekļi vēnās").

- **4. punkts. Iespējamās blakusparādības**

*[Šajā apakšpunktā jāievieto turpmāk minētais teksts, un pašreizējais teksts jāizdzēš]*

**Sievietēm, kas saņem HAT zāles, salīdzinājumā ar sievietēm, kas nesaņem HAT, biežāk ziņots par šādām slimībām:**

- krūts vēzis;
- dzemdes gļotādas patoloģiska augšana vai vēzis (endometrija hiperplāzija un karcinoma);
- olnīcu vēzis;
- asins recekļi kāju vai plaušu vēnās (venoza trombembolija);
- sirds slimība;
- insults;
- iespējams atmiņas zudums, ja HAT uzsākta pēc 65 gadu vecuma.

Vairāk informācijas par šīm blakusparādībām skatīt 2. punktā.

Tāpat kā visas zāles, [piešķirtais nosaukums] var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Blakusparādību biežuma raksturošanai izmanto šādas kategorijas:

Ļoti bieži:	vairāk nekā 1 no 10 ārstētiem pacientiem
Bieži:	1 līdz 10 no 100 ārstētiem pacientiem
Retāk:	1 līdz 10 no 1000 ārstētiem pacientiem
Reti:	1 līdz 10 no 10 000 ārstētiem pacientiem
Ļoti reti:	mazāk nekā 1 no 10 000 ārstētiem pacientiem
Nav zināmi:	biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem

Retāk: ir iespējams īslaicīgs viegls lokāls kairinājums (piemēram, nieze, dedzināšanas sajūta) un nelieli izdalījumi.

Loti reti: alerģiskas reakcijas.

[Šis teikums jālabo]

Lietojot citas HAT, ziņots par šādām blakusparādībām:

- žultspūšļa slimība;
- dažādi ādas bojājumi:
- ādas krāsas izmaiņas (it īpaši uz sejas un kakla), kas pazīstamas kā „grūtniecības plankumi” (hloazma);
- sāpīgi sarkanīgi ādas mezgliņi (*erythema nodosum*);
- izsitumi ar mērķa formas apsārtumu vai čūliņām (*erythema multiforme*).

#### Bieži

Depresija, matu izkrišana, sāpes locītavās, krampji kājās, patoloģiska dzemdes asiņošana, sāpes krūšu dziedzeros, krūšu jutīgums, krūšu palielināšanās, izdalījumi no krūtīm, ķermeņa masas palielināšanās vai samazināšanās, palielināts tauku (triglicerīdu) daudzums asinīs.

#### Retāk

Vaginīts, ieskaitot dzimumorgānu infekcijas, ko izraisījušas sēnītes, dzimumtieksmes izmaiņas, garastāvokļa traucējumi, reibonis, galvassāpes, migrēna, nemiers, kontaktlēcu nepanesība, asins recekļi vēnās (tromboze), slikta dūša, vēdera uzpūšanās, sāpes vēderā, hirsūtisms, nieze, izsitumi, tūska

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar <ārstu> <vai> <,> <farmaceitu> <vai medmāsu>. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakttinformāciju.\* Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

[\*Drukātos materiālus lūdzam papildināt saskaņā ar QRD paraugformas norādījumiem.]

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.