

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un pamatojums reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņām

Zinātniskie secinājumi

Augstas koncentrācijas estradiolu saturošo zāļu lokālai lietošanai zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

2012. gada maijā Vācija (*BfArM*) lūdza novērtēt kopējo ieguvumu un riska attiecību augstas koncentrācijas estradiolu (E2) saturošām zālēm, kas indicētas lokālai lietošanai vaginālas atrofijas ārstēšanai (intravagināli un uz ādas vulvas un vagīnas apvidū). Vācija bija nobažījies, ka šīs estradiolu saturošās zāles, kas ir indicētas tikai lokālai lietošanai, pēc to lietošanas uzrāda augstu koncentrāciju asinīs, kāds ir novērojams tikai zālēm, kuras ir apstiprinātas sistēmiskai lietošanai.

Šajā procedūrā tika novērtētas divas zāļu grupas, kuras pārstāvēja *Linoladiol N* (krēms, 0,1 mg/g estradiols) un *Linoladiol HN* (krēms, 0,05 mg/g estradiols un 4 mg/g prednizolons). *Linoladiol N* un *Linoladiol HN* dažādās dalībvalstīs ir reģistrētas nacionālajā reģistrācijas procedūrā.

0.1 mg/g estradiolu saturošas zāles lokālai lietošanai (*Linoladiol N*)

CHMP ņēma vērā visus pieejamos datus par farmakokinētiku, devas atrašanu, iedarbīgumu un drošumu, tostarp endometriālu drošumu, estradiolu saturošām zālēm intravaginālai lietošanai un/vai lietošanai uz ādas vulvas apvidū, un arī labi zināmos sistēmiskās hormonaizvietojošās terapijas (HAT) riskus apstiprinātai terapeitiskai indikācijai.

Galvenie pētījumi, kuri atbalsta intravaginālu lietošanu, ir pētījumi *SCO 5109* un *SCO 5174*.

Pētījums *SCO 5109*, pētniecisks, viena centra, viena perioda pētījums par estradiolu, tika veikts 16 veselām sievietēm pēcmenopauzes periodā vecumā no 45 līdz 70 gadiem, lai noteiktu *Linoladiol N* estradiola biopieejamību. Pētījuma galvenais mērķis bija novērtēt estradiola iedarbības pakāpi pēc testa preparāta *Linoladiol N* lietošanas.

Galvenie mainīgie lielumi bija estradiola AUC_{0-36} un $C_{\delta max}$, t. i., iedarbības pakāpe tika novērtēta kā laukums zem sākotnējās līnijas koriģētai estradiola koncentrācijas līknei un sākotnēji koriģētā maksimālā estradiola plazmas koncentrācija.

Vidējā AUC_{0-36} vērtība (1285,2 pg/ml·stundā) un $C_{\delta max}$ (103,5 pg/ml) norādīja estradiola sistēmisko iedarbību no intravagināli lietotā krēma. Estradiola seruma koncentrācijas tika noteiktas ar šādiem galvenajiem rezultātiem: sākotnēji koriģētais AUC_{0-36} 900,8 pg/ml stundā, sākotnēji koriģētā $C_{\delta max}$ 92,2 pg/ml. Koriģētais vidējais $C_{\delta max}$ (92,2 pg/ml) sasniedza 89 % no kopējā $C_{\delta max}$.

Estradiola maksimālā koncentrācija tika sasniegta sešas stundas pēc lietošanas (vidēji). Trīsdesmit sešas stundas pēc lietošanas estradiola koncentrācijas lielākai daļai subjektu atgriezās sākotnējās koncentrācijas līmenī pirms devas. Vidējā sākotnējā estradiola seruma koncentrācija bija 11,3 pg/ml. Vidējā estradiola seruma koncentrācija pēc 36 stundām, kas bija pēdējais laika punkts, kad tika paņemti asins paraugi, bija 10,7 pg/ml.

Pētījums *SCO 5174*, nejaušināts, dubultakls, placebo kontrolēts paralēlu grupu pēcreģistrācijas pētījums izmeklēja *Linoladiol N* iedarbīgumu un drošumu ārstējot 48 sievietes pēcmenopauzes periodā ar vaginālu atrofiju, primārais testa parametrs bija vagīnas epitēlija šūnu diferenciācijas indekss (*VMI*). Sekundārie testa parametri iekļāva vagīnas atrofijas simptomus un vagīnas pH līmeni. Attiecībā uz *VMI*, *Linoladiol N* bija statistiski nozīmīgi pārkāps par placebo (vidējais *VMI Linoladiol N* grupā: sākotnējais 24,47 %, 31. dienā 64,23 %; placebo grupā: sākotnējais 32,01 %, 31. dienā 37,17 %).

Šajā pētījumā estradiola vidējā seruma koncentrācija sākumā un 31. dienā (t. i., apmēram 36 stundas pēc pētījuma medikamenta lietošanas un 29. dienā) attiecīgi bija 6,4 pg/ml un 15,1 pg/ml *Linoladiol N* grupā un attiecīgi 4,4 pg/ml un 6,2 pg/ml placebo grupā.

Netika iesniegts neviens pētījums par *Linoladiol N* lietošanu uz ādas ārējo dzimumorgānu apvidū.

CHMP norādīja, ka farmakokinētiskie dati pierāda, ka estradiols pēc *Linoladiol N* vaginālas lietošanas, tiek absorbēts. Var sagaidīt sistēmisku iedarbību, jo estradiola līmenis paaugstinās virs pēcmenopauzes perioda līmeņa, kas atrodas robežās no 10–20 pg/ml.¹

Estradiola sistēmiskās iedarbības līmenis šajos abos pētījumos izraisa bažas. Pētījumā SCO 5109 secināja, ka divas reizes nedēļā tiek novērots, ka estradiola līmenis serumā ir līdzīgs tam, kas tiek sasniegts ar sistēmisku hormonaizvietojošu terapiju (HAT). Papildu SCO 5174 pētījumā tika novērots, ka estradiola līmenis serumā neatgriežas sākotnējā līmenī apmēram 36 stundas pēc *Linoladiol N* lietošanas.

Tika veikts farmakokinētisko datu salīdzinājums ar citām lokāli lietojamām zālēm. CHMP norādīja, ka ieteicamā uzturošā deva, kas rekomendēta *Linoladiol N*, ir apmēram astoņas reizes augstāka nekā uzturošā deva estradiola 25 µg vaginālām tabletēm un estradiola vaginālam riņķim, un 20 reizes augstāka nekā estradiola 10 µg vaginālām tabletēm.

CHMP piekrita reģistrācijas apliecības īpašniekam, ka ne tikai deva rada ieinteresētību, bet arī lokāli lietotā estradiola absorbcija un sistēmiskā koncentrācija. Tika veikta vēsturisko datu analīze no vairākiem publicētiem pētījumiem par estradiola farmakokinētiskiem datiem pēc vaginālas lietošanas. No trim apspriestajām salīdzinājuma zālēm (vaginālās tabletes 10 un 25 µg un vaginālā riņķa), estradiola 25 µg vaginālās tabletes tika saistītas ar augstāko estradiola sistēmisko iedarbību un tās salīdzināja ar *Linoladiol N*. Pamatojoties uz Notelovitca (*Notelovitz* (2002)) un Nilsona un Heimera (*Nilsson* un Heimer (1992)) pētījumiem pēc vienas estradiola 25 µg vaginālās tabletes devas C_{max} bez sākotnējās korekcijas bija 206 pmol/l, kamēr $C_{vidējais}$ bez sākotnējās korekcijas pirmo 24 stundu laikā bija 86 pmol/l. Salīdzinājumā pēc vienas *Linoladiol N* devas, C_{max} bez sākotnējās korekcijas bija 393 pmol/l, $C_{vidējais}$ bez sākotnējās korekcijas pirmo 24 h laikā bija 178 pmol/l (*Lauritzens (Lauritzen)*, 1992; *Gores (Göres)*, 1995 un *Mazura (Mazur)*, 2003).

Ņemot vērā sākotnējās koriģētās vērtības C_{max} un $C_{vidējais}$ 24 stundu laikā pēc zāļu lietošanas estradiola 25 µg vaginālām tabletēm attiecīgi bija 175 pmol/l un 55 pmol/l un *Linoladiol N* attiecīgi bija 331 pmol/l un 120 pmol/l.

Neskatoties uz jebkādiem ierobežojumiem, vēsturiski salīdzinot citas lokāli lietojamās zāles ar *Linoladiol N*, var secināt, ka estradiola iedarbība pēc *Linoladiol N* lietošanas ir ievērojami augstāka nekā citām zemas devas estradiolu saturošām zālēm, kuras paredzētas lokālai intravaginālai terapijai. Iknedēļas iedarbība ir augstāka *Linoladiol N* nekā citām zālēm, un tas rada bažas par drošumu, jo īpaši, ņemot vērā iespējamo ilglaicīgo sistēmisko iedarbību ikdienas klīniskajā praksē. Devas režīma farmakokinētika *Linoladiol N* lietošanai uz vulvas ādas nav izmeklēta, tāpēc CHMP uzskata, ka indikācija ir jāierobežo līdz tikai vaginālai ārstēšanai (un nevis uz vulvas ādas) pēc tam, kad ārstēšana ar zemākas devas estrogēnu zālēm ir nesekmīga, un ir jāierobežo ārstēšanas laiks līdz četrām nedēļām. Skaidra informācija ir jāatspoguļo sadaļā par zāļu devām.

CHMP norādīja, ka pieejamie dati par *Linoladiol N* drošumu ir ierobežoti, un nav pieejami perspektīvi drošuma novērtēšanas dati, īpaši, kas attiecas uz endometriālo drošumu. Runājot par farmakovigilances (zāļu lietošanas drošības uzraudzības) datiem kopumā, ir ziņoti 11 gadījumi, tostarp spontānie ziņojumi un literatūras dati. Tomēr, pamatojoties uz pēcreģistrācijas datiem, nevar izdarīt nekādus secinājumus attiecībā uz endometriālu drošumu saistībā ar zemu kopēji ziņoto gadījumu skaitu par *Linoladiol N* un neskaidriem gadījumiem, ziņojot par endometriāliem notikumiem. Papildus apsvērumiem par endometriālo drošumu, ir jāņem vērā arī zināmie sistēmiskie riski HAT zālēm, kas

1 Clinical Gynaecologic Endocrinology and Infertility, 8e, Marc A Fritszand, Leon Speroff (Chapter 17: menopause and the peri-menopausal transition)

Turklāt ierobežojums lietot šīs zāles līdz 4 nedēļām ir pamatots ar pašreiz pieejamajiem klīniskajiem datiem. Tomēr, saistībā ar to, ka līdz šim nav konkrētu drošības ziņojumu un ir zināms, ka spontānajiem ziņojumiem trūkst sensitivitātes, ir sagaidāms, ka tikai labi zināmie HAT terapijas riski tiks ziņoti. Indikācijas ierobežojumi tikai vaginālai lietošanai (un nevis uz vulvas ādas) pēc tam, kad ārstēšana ar zemākas devas estrogēnus saturošām zālēm ir nesekmīga, kā arī ārstēšanas laika ierobežojums, labāk atspoguļos pieejamos zinātniskos un klīniskos datus un pašreizējās zināšanas par lokāli lietojamām estradiolu saturošām zālēm un *Linoladiol N*.

CHMP ņēma vērā arī pieejamos datus par *Linoladiol HN*, kuri galvenokārt bija ierobežoti tikai līdz pēcreģistrācijas datiem. Netika iesniegti nekādi dati no klīniskajiem pētījumiem par estradiola un prednizolona farmakokinētiku/absorbciiju, *Linoladiol HN* devas piemērošanu un iedarbīgumu apstiprinātajām terapeitiskajām indikācijām.

Attiecībā uz *Linoladiol HN* lietošanu *lichen sclerosis genitalis* ārstēšanai, CHMP norādīja, ka, pamatojoties uz pašreizējām klīniskajām zināšanām par šī stāvokļa ārstēšanu, estradiols nav izvēles terapija. Tādēļ CHMP rekomendē produkta informācijā svītrot šo indikāciju.

Vispārējā ieguvumu un riska attiecība

8

Komiteja nolēma, ka ieguvumu riska attiecība 0,05 mg/g estradiolu un 4 mg/g prednizolonu saturošām zālēm lokālai lietošanai sākotnējai īslaicīgai ārējai ārstēšanai akūtas, vidēji smagas, iekaisušas, dedzinošas un niezošas ādas slimības ārējo dzimumorgānu apvidū sievietēm pēcmenopauzes periodā gadījumos, kad ir indicēti vājas iedarbības kortikosteroīdi un zemas devas estradiols, saglabājas pozitīva, ievērojot ierobežojumus un brīdinājumus, kas saskaņotas izmaiņās produkta informācijā.

Atkārtota pārskatīšanas procedūra

Pēc 2013. gada decembra CHMP sanāksmē pieņemtā CHMP atzinuma un rekomendācijām, tikai no viena reģistrācijas apliecības īpašnieka tika saņemts lūgums pārskatīšanas procedūrai zālēm *Linoladiol N*.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks piekrita ierobežot maksimālo ārstēšanas laiku līdz četrām nedēļām un ierobežot lietošanas veidu tikai līdz intravaginālai lietošanai, kas kļiedē bažas par ilgtermiņa iedarbību, un trūkstošiem pētījumu datiem attiecībā uz vulvas ādas ārstēšanu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieka pamatojumā par atkārtotu pārskatīšanu bija divi galvenie zinātniskie jautājumi, kuros reģistrācijas apliecības īpašniekam nesakrita viedoklis ar CHMP atzinumu.

Pirmkārt, reģistrācijas apliecības īpašnieks nepiekrita ieteiktajai indikācijas ierobežošanai zālēm *Linoladiol N*. "Vaginālas atrofijas ārstēšanai, kuru sievietēm pēcmenopauzes periodā, izraisījis estrogēnu deficīts, kad ārstēšana ar vismaz vienu zemākas devas lokālu estrogēnus saturošu medikamentu ir bijusi nesekmīga." Reģistrācijas apliecības īpašnieks atbalstīja sākotnējo indikāciju "Vaginālas atrofijas ārstēšanai, kuru sievietēm pēcmenopauzes periodā izraisījis estrogēnu deficīts."

Otrkārt, reģistrācijas apliecības īpašnieks nepiekrita CHMP novērtējumam par *Linoladiol N* saturošo zāļu vispārējo profilu. Reģistrācijas apliecības īpašnieks apgalvoja, ka farmakokinētiskās īpašības, sistēmisko iedarbību un iespējamos riskus nevajadzētu novērtēt saistībā ar sistēmisko HAT, un ka saskaņā ar reģistrācijas apliecības īpašnieka viedokli, lokālu *Linoladiol N* lietošanu nevar salīdzināt ar sistēmisku HAT ārstēšanu. Tādējādi viņi nepiekrita atsevišķiem CHMP ierosinātiem grozījumiem, kurus būtu jāievieš produktu informācijā.

CHMP secinājumi par šiem punktiem, kurus pārskatīšanai izvirzīja reģistrācijas īpašnieks, ir aprakstīti zemāk.

CHMP veica jaunu novērtēšanu pieejamiem iedarbīguma datiem apšaubītajai indikācijai. Jo īpaši, CHMP atkārtoti novērtēja pieejamos farmakokinētiskos datus, kā arī salīdzināja esošo ārstēšanu ar starptautisko vadlīniju ieteikumiem.

Klīniskās vadlīnijas^{2,3} ierosina lokālu estrogēnu lietošanu pēc tam, kad ārstēšana ar nehormonāliem vagināliem lubrikantiem/mitrinātājiem un citiem nehormonāliem līdzekļiem ir bijusi nesekmīga, vai ir bijusi neadekvāta atbildes reakcija. Lielas devas estrogēna zāles, kā piemēram *Linoladiol N*, nav īpaši ieteiktas šajos ieteikumos. Autori paziņo, ka sievietēm pēcmenopauzes periodā, kuras atzīmē tikai vaginālos simptomus kā vienīgo sūdzību, šie simptomi var tikt droši un efektīvi kontrolēti ar zemu devu estrogēnu terapiju, kas samazina riskus saistītus ar ilgstošu sistēmisku hormonterapiju.

Runājot par farmakokinētiskiem datiem, īpaša interese ir par estradiola sistēmiskiem līmeņiem saistībā ar labi zināmām bažām par drošumu. Pārskatīšanas procedūras laikā tika veikts *Linoladiol N* pieejamo farmakokinētisko datu salīdzinājums ar citiem lokāli lietojamiem medicīniskiem produktiem. Šajā salīdzināšanā tika iekļauti trīs citi intravagināli lietojami medicīniskie produkti: 10 µg un 25 µg

2 Rees et al. EMAS clinical guide: Low-dose vaginal estrogens for postmenopausal vaginal atrophy. *Maturitas*. 2012; 73: 171–174.

3 Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*, 2013. 20(9): 888-902

vaginālās tabletes. un 2 mg vaginālais riņķis. Pamatojoties uz *Linoladiol N* sniegto C_{max} un $C_{vidējais}$ salīdzinājumu, izrādās, ka estradiola sistēmiskā iedarbība līdzsvara stāvoklī (divreiz nedēļā) ir par apmēram 2,5–3 reizēm augstāka salīdzinot ar 10 µg tabletēm, un apmēram 25 % augstāka *Linoladiol N* krēmam nekā 25 µg tabletēm. Neskatoties uz jebkādiem ierobežojumiem saistībā ar vēsturisku salīdzinājumu, var secināt, ka sistēmiskā estradiola iedarbība, kas novērota *Linoladiol N* ir augstāka nekā citiem estradiola produktiem, kas paredzēti lokālai vaginālai lietošanai. Šo zāļu sistēmiskais koncentrācijas līmenis, lietojot šīs zāles divreiz nedēļā, ir salīdzināms ar līmeni, kuru novēro zālēm ar vidēja lieluma estradiola devām. Vai lietošana divreiz nedēļā (ar augstu estrogēnu sistēmisko iedarbību, kas rodas divreiz nedēļā) nozīmē mazāku risku, nekā zāļu ikdienas lietošana, pašlaik nav zināms, un tas ir svarīgs jautājums, kas rada bažas.

Pieejamie farmakokinētiskie dati pierāda, ka estradiols pēc *Linoladiol N* lietošanas vagināli absorbējas sistēmiski. Farmakokinētiskie pētījuma SCO 5174 datiparāda, ka estradiola maksimālā koncentrācija sešas stundas pēc lietošanas (C_{max} 92,2 pg/ml) ir virs pēcmenopauzes perioda rekomendētajiem līmeņiem un 36 stundas pēc lietošanas neatgriežas atpakaļ sākotnējā līmenī (tika novērots samazināts FSH un LH līmenis). Tika novērota arī FSH un LH samazināšanās, atspoguļojot attiecīgas sistēmiskas iedarbības pastāvēšanu.

Tā kā sistēmiskā iedarbība, kas novērota, lietojot *Linoladiol N*, ir daudz augstāka nekā tā, kas ziņota par citiem pieejamajiem estradiolu saturošiem produktiem, kuri paredzēti intravaginālai lietošanai, ārstēšanas laika ierobežošana līdz četrām nedēļām, tiek uzskatīta par atbilstošu riska samazināšanas līdzekli, ņemot vērā pastāvošās bažas par drošumu un apkārtējām neskaidrībām, kas saistītas ar šo zāļu sistēmisku estradiola iedarbību mērķa populācijā – sievietes pēcmenopauzes periodā. Sistēmiskā iedarbība nav ne vajadzīga, ne arī ieteikta lokālai terapijai un rada zināmas bažas par drošumu, kas atzītas attiecībā uz sistēmisko HAT. No drošuma skatupunkta, pamatojoties uz lielāku devu un būtisku sistēmisku estradiola iedarbību, šīs zāles ir vairāk pielīdzināmas sistēmiskai HAT.

Tā kā sievietēm pēcmenopauzes periodā vagināla atrofijaestrogēnu trūkuma dēļ ir hronisks stāvoklis, un ir paredzama pazīmju un simptomu atkārtošanās tad, kad lokālā terapija ar estrogēniem tiek pārtraukta. Nevar izslēgt paaugstinātu estrogēnu atkarīgu risku, kas saistīts ar šo zāļu atkārtotu lietošanu. Šī iemesla dēļ CHMP ieteica ierobežot šo zāļu lietošanu tikai līdz četrām nedēļām (nelietot atkārtoti), un ieteica, ja šā vaginālās atrofijas simptomi atkārtojas, ir jāapsver alternatīvas ne hormonālas vai zemas devas estradiolu saturošu lokālo zāļu terapijas iespējas.

Komiteja piekrita reģistrācijas apliecības īpašnieka argumentam, ka, lai gan saskaņā ar pašreizējām klīniskajām vadlīnijām tās atšķiras starp sistēmisku un lokāli lietotu estrogēnu ārstēšanu un šim stāvoklim nepārprotami tiek rekomendēta lokāla ārstēšana, tās nedod ieteikumus dažādu lokālās ārstēšanas metožu klasificēšanai. Tādējādi otrās līnijas indikācija, kas tika ierosināta sākotnējā CHMP atzinumā, t. i., *Linoladiol N* lietošana pēc tam kad ārstēšana ar zemas devas lokālu estradiolu ir bijusi nesekmīga, lai gan bija paredzēts, tas nav skaidri noteikts starptautiskās vadlīnijās. Komiteja tāpēc piekrita, ka indikācija varētu būt "Vaginālas atrofijas ārstēšanai, kuru sievietēm pēcmenopauzes periodā izraisījis estrogēnu deficīts" saskaņā ar reģistrācijas apliecības īpašnieka pamatojumu, ar nosacījumu, kā iepriekš minēts, ka tiks ierobežots šo zāļu lietošanas laiks tikai līdz četrām nedēļām (nelietot atkārtoti).

Lai īstenotu šo īso lietošanas ilgumu, CHMP pieprasīja atsaukt 100 g iepakojuma lielumu visās ES dalībvalstīs, kurās šīs zāles ir reģistrētas, jo šis krēma iepakojuma lielums saskaņā ar jaunajiem ieteikumiem attiecībā uz lietošanas ilgumu, tiek uzskatīts par lieku. Papildu, lai samazinātu jebkuru iespējamo drošuma risku, reģistrācijas apliecības īpašniekiem tiek pieprasīts iesniegt detalizētu plānu, tostarp precīzus īstermiņa grafikus, lai pielāgotos mazākam iepakojuma izmēram (25 g), iepakojumam pievienotu aplikatoru, un izņemtu 35 g un 50 g iepakojumus visās ES dalībvalstīs, kurās tie pašlaik ir reģistrēti.

Kopējais ieguvumu un risku novērtējums

Pašreizējās ārstēšanas vadlīnijas vaginālas atrofijas ārstēšanai rekomendē lietot zemas devas lokālos vagināli lietojamus estrogēnus kopā ar nehormonāliem lubrikantiem un mitrinātājiem. Ir pierādīts, ka vagināli lietojamā estrogēnu terapija nodrošina vaginālās atrofijas pazīmju un simptomu uzlabošanos. Pamatojoties uz visiem šobrīd pieejamajiem datiem par 0,1 mg estradiolu saturošām zālēm, CHMP apstiprināja, ka ieguvumu un riska attiecība saglabājas labvēlīga, ievērojot ierobežojumus, brīdinājumus, izmaiņas produkta informācijā un saskaņotos riska mazināšanas pasākumus.

Reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņu pamatojums

Tā kā:

- Komiteja ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veikto procedūru attiecībā uz 0,1 mg/g estradiolu saturošām zālēm lokālai lietošanai, kā arī zālēm ar fiksētu devas kombināciju lokālai lietošanai, kas satur 0,05 mg/g estradiolu un 4 mg predizolonu;
- Komiteja pārbaudīja visus pieejamos datus, par iedarbīgumu un drošumu šīm zālēm, kas paredzētas lokālai lietošanai, no klīniskajiem pētījumiem, farmakoepidemioloģiskajiem pētījumiem, publicētos literatūras datus, pēcreģistrācijas pieredzi, tostarp atbildes, kuras mutvārdos un rakstveidā iesniedza reģistrācijas apliecības īpašnieki;
- attiecībā uz 0,1 mg/g estradiolu saturošām zālēm lokālai lietošanai, Komiteja uzskatīja, ka, ņemot vērā visus pieejamos datus, ieguvumu un riska attiecība pašreiz apstiprinātajai indikācijai ir labvēlīga, ievērojot ierobežojumus, brīdinājumus un citas izmaiņas produkta informācijā, kā arī turpmākus saskaņotos riska mazināšanas pasākumus. Jo īpaši ir jāņem vērā, ka ārstēšana attiecas uz vaginālu atrofiju sievietēm pēcmenopauzes periodā, ārstēšanas ilgums ir jāierobežo līdz četrām nedēļām un zāles ir paredzētas tikai intravaginālai lietošanai. Papildus ir jāatjaunina kontrindikācijas un brīdinājumi, ņemot vērā apsvērumus starptautiskajās vadlīnijās un pašreizējās klīniskās zināšanas par HAT sistēmisko drošumu, īpaši attiecībā uz trombembolijām un krūts un endometriālu vēzi, kā arī zināmās nepilnības spontānu nevēlamo blakusparādību ziņošanā;
- lai nodrošinātu to, ka 0,1 mg/g estradiolu saturošās zāles lokālai lietošanai netiktu lietotas ilgāk nekā četras nedēļas, Komiteja uzlika par pienākumu atsaukt 100 g iepakojuma lielumu visās ES dalībvalstīs, kurās šīs zāles ir reģistrētas. Papildus reģistrācijas apliecības īpašniekiem tiek pieprasīts iesniegt detalizētu plānu, tostarp, precīzus īstermiņa grafikus, lai pielāgotos mazākam iepakojuma izmēram (25 g) un izņemtu 35 g un 50 g iepakojumus visās ES dalībvalstīs, kurās tie pašlaik ir reģistrēti;
- attiecībā uz 0,05 mg/g estradiolu/4 mg/g prednizolonu saturošām zālēm lokālai lietošanai, Komiteja uzskatīja, ka, ņemot vērā pieejamos datus par drošumu, šīs zāles ir jālieto sākotnējai, īslaicīgai, ārējai ārstēšanai akūta, vidēji smaga iekaisuma ādas slimību ārējo dzimumorgānu rajonā gadījumos sievietēm pēcmenopauzes periodā, kurām ir indicēti vājas iedarbības kortikosteroīdi un estradiols. Ierobežojumi, brīdinājumi un citas izmaiņas produkta informācijā tika ierosinātas, lai atspoguļotu pašreizējās klīniskās zināšanas par HAT drošumu, īpaši attiecībā uz trombembolijām un krūts un endometriāliem audzējiem;
- Komiteja uzskata, ka, saskaņā ar pašreizējām klīniskajām zināšanām, ieguvumi nepārsniedz risku 0,05 mg/g estradiolu/4 mg/g prednizolonu saturošo zāļu indikācijai *lichen sclerosus genitalis*, tāpēc šī indikācija ir jāsvītro.

Rezultātā Komiteja nolēma, ka ieguvumu un riska attiecība 0,1 mg/g estradiolu saturošām zālēm lokālai lietošanai, kā arī 0,05 mg/g estradiolu/4 mg/g prednizolonu saturošām zālēm lokālai lietošanai, saglabājas labvēlīga un ir piemērojamas reģistrācijas apliecību darbības nosacījumu izmaiņas, kas sastāv no ierobežojumiem, brīdinājumiem un citām izmaiņām produkta informācijā, kā arī saskaņotiem riska mazināšanas pasākumiem.