

### **III pielikums**

#### **Zāļu aprakstu un lietošanas instrukciju atbilstošo apakšpunktu grozījumi**

Piezīme

Izmaiņas atbilstošos zāļu apraksta un lietošanas instrukcijas apakšpunktos veicamas saskaņā ar pārvērtēšanas procedūras iznākumu.

Informāciju par zālēm dalībvalstu kompetentās iestādes, vienojoties ar atsauces dalībvalsti, turpmāk var pēc nepieciešamības atjaunināt saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK III sadaļas 4. nodaļu.

## **A. daļa. 0,01 % estradiolu saturošas zāles lokālai lietošanai (saskaņā ar I pielikumu)**

*[Pašreizējā informācija par zālēm ir jāgroza (attiecīgi ievietojot, nomainot vai dzēšot tekstu), lai atspoguļotu turpmāk norādīto apstiprināto tekstu]*

### **I. Zāļu apraksts**

#### **4.1. apakšpunkts. Terapeitiskās indikācijas**

*[Indikācijas teksts ir jādzēš un tā vietā jāievieto turpmāk norādītais teksts]*

Estrogēnu deficīta izraisīta maksts atrofija pēcmenopauzes vecuma sievietēm.

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

*[Turpmāk norādītais teksts ir jāievieto, aizstājot esošo tekstu šajā apakšpunktā]*

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.

Vienu uzpildīta aplikatora devu (=2 g krēma) ievieto makstī pirms naktsmiera. Pirmajā ārstēšanas nedēļā [piešķirtais nosaukums] jālieto pārdienās, t. i., ar 48 stundu starplaikiem un turpmāk divreiz nedēļā (balstdeva). Pēc katras lietošanas reizes aplikators jātīra ar siltu ūdeni.

Ārstēšanu var uzsākt jebkurā ērtā dienā.

Ārstēšanas maksimālais ilgums ir četras nedēļas.

Lietojot ilgstošas ārstēšanas un atkārtotos terapijas kursus, endometrija drošums nav zināms. Ņemot vērā, ka ārstēšanas laikā ar [piešķirtais nosaukums] notiek sistēmiska iedarbība, par četrām nedēļām ilgāka ārstēšana nav ieteicama. Ja simptomi saglabājas ilgāk par četrām nedēļām, jāapsver alternatīva terapija.

Ja sākas negaidīta asiņošana, ārstēšana ar [piešķirtais nosaukums] ir jāpārtrauc līdz asiņošanas cēloņa noskaidrošanai (skatīt 4.4. apakšpunktu par endometrija drošumu).

Ja deva ir aizmirsta, tā jālieto, tiklīdz pacients par to atceras. Jāizvairās no divkāršas devas lietošanas.

Pieredze, ārstējot par 65 gadiem vecākas sievietes, ir ierobežota.

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

*[Turpmāk norādītais teksts ir jāievieto, aizstājot esošo tekstu šajā apakšpunktā]*

[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;
- iepriekš bijusi vai pašreiz ir venoza 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;
- diagnosticēta paaugstināta jutība pret aktīvām vielām vai kādu no palīgvielām;
- porfirija.

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

*[Viss šajā apakšpunktā pašlaik esošais teksts ir jādzēš un jāaizstāj ar turpmāk norādīto tekstu]*

Pēcmenopauzes simptomu ārstēšanai HAT drīkst uzsākt tikai tādēļ, lai mazinātu simptomus, kas nelabvēlīgi ietekmē dzīves kvalitāti. Visos gadījumos rūpīga riska un ieguvumu novērtēšana jāveic vismaz vienreiz gadā un HAT drīkst turpināt tikai tikmēr, kamēr ieguvums pārsniedz risku.

[Piešķirtais nosaukums] nedrīkst lietot pacientēm, kuras ārstē ar sistēmisku hormonaizstājterapiju (HAT).

Ārstēšanas laikā ar [piešķirtais nosaukums] pēc katras lietošanas reizes estradiola koncentrācija plazmā īslaicīgi paaugstinās virs pēcmenopauzes vecuma sieviešu fizioloģiskā diapazona. Tādēļ drošuma apsvērumu dēļ ārstēšanas maksimālais ilgums nedrīkst pārsniegt četras nedēļas. Jāpievērš uzmanība iespējamai sistēmiskai ietekmei.

#### Medicīniskā izmeklēšana/novērošana

Pirms hormonterapijas uzsākšanas vai atsākšanas, jāievāc pilnīga personīgā un ģimenes medicīniskā anamnēze. Veicot fizikālo (tostarp iegurņa un krūšu) izmeklēšanu, jāievēro anamnēze, kontrindikācijas un brīdinājumi par lietošanu. Ārstēšanas laikā periodiski ieteicams veikt pārbaudes, to biežumu un veidu pielāgojot katrai konkrētai sievietei. Sievietēm jānorāda, par kādām krūšu dziedzeru pārmaiņām viņām jāziņo ārstam vai medicīnas mātai. Saskaņā ar spēkā esošo skrīninga praksi, pielāgojot katras konkrētas pacientes individuālām vajadzībām, jāveic izmeklējumi, kas ietver atbilstošas attēl diagnostikas metodes, piemēram, mammogrāfiju.

[Piešķirtais nosaukums] farmakokinētiskās īpašības liecina, ka ārstēšanas laikā notiek estradiola sistēmiska uzsūkšanās koncentrācijās, kas īslaicīgi pārsniedz pēcmenopauzei raksturīgo līmeni (skatīt 5.2. apakšpunktu). Taču, lietojot HAT, jāņem vērā šādi apsvērumi:

#### Traucējumi, kuru gadījumā nepieciešama uzraudzība

Ja kāds no turpmāk minētajiem traucējumiem ir pašlaik, ir bijis iepriekš un/vai ir pasliktinājies grūtniecības vai iepriekšējas hormonterapijas laikā, paciente ir rūpīgi jāuzrauga. Jāņem vērā, ka šie traucējumi var atkārtoties vai pastiprināties ārstēšanas laikā ar estrogēnu, jo īpaši:

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

Ārstēšanas laikā ar [piešķirtais nosaukums] pēc katras lietošanas reizes estradiola koncentrācija plazmā paaugstinās virs pēcmenopauzes vecuma sieviešu fizioloģiskā diapazona. Tādēļ drošuma apsvērumu dēļ ārstēšanas maksimālais ilgums nedrīkst pārsniegt četras nedēļas. Jāpievērš uzmanība iespējamai sistēmiskai ietekmei.

[Piešķirtais nosaukums] nedrīkst lietot pacientēm, kuras ārstē ar sistēmisku hormonaizstājterapiju (HAT).

#### Terapijas tūlītējas pārtraukšanas iemesli

Terapija jāpārtrauc, ja tiek konstatēta kontrindikācija, un šādos gadījumos:

- dzelte vai aknu darbības pasliktināšanās;
- nozīmīga asinsspiediena paaugstināšanās;
- pirmreizējas migrēnas tipa galvassāpes;
- grūtniecība.

#### Endometrija hiperplāzija un karcinoma

Sievietes ar neskartu dzemdi un nezināmas etioloģijas patoloģisku asiņošanu vai sievietes ar neskartu dzemdi, kuras iepriekš ārstētas ar tikai estrogēnus saturošām zālēm, jāizmeklē īpaši rūpīgi, lai pirms ārstēšanas uzsākšanas ar [piešķirtais nosaukums] izslēgtu endometrija hiperstimulāciju/ļaundabīgu audzēju.

Lietojot ilgstoši tikai estrogēnus saturošas zāles, sievietēm ar neskartu dzemdi ir palielināts endometrija hiperplāzijas un karcinomas risks. Ziņotais endometrija vēža riska pieaugums sistēmisku tikai estrogēnu saturošu zāļu lietotājām atkarībā no ārstēšanas ilguma un estrogēnu devas ir 2–12 reizes lielāks nekā šādas zāles nelietojošām sievietēm. Pēc ārstēšanas pārtraukšanas risks saglabājas paaugstināts vismaz 10 gadu.

Ilgstoši (vairāk nekā gadu) vai atkārtoti lokāli lietojot vagināli lietojamu estrogēnu, endometrija drošums nav skaidrs. Tādēļ pirms 4 nedēļu ārstēšanas kursa ar [piešķirtais nosaukums] atkārtotās ārstēšanas ir jāpārskata, īpašu uzmanību pievēršot jebkādiem endometrija hiperplāzijas vai karcinomas simptomiem.

Ja terapijas laikā jebkurā brīdī rodas asiņošana vai smērēšanās, jānoskaidro cēlonis, kā dēļ var būt jāveic endometrija biopsija, lai izslēgtu endometrija ļaundabīgu slimību.

Ja ārstēšanas laikā ar [piešķirtais nosaukums] rodas asiņošana vai smērēšanās, sievietei jāiesaka sazināties ar ārstu.

Tikai estrogēnu lietošana var izraisīt endometriozes atlikušo perēkļu pirmsvēža vai ļaundabīgu transformāciju. Tādēļ, lietojot šīs zāles sievietēm, kurām ir veikta histerektomija endometriozes dēļ, jo īpaši, ja zināms, ka viņām ir atlieku endometrioze, ieteicams ievērot piesardzību.

Risks aprēķināts, pamatojoties uz sistēmisku iedarbību (HAT), un nav zināmi, kā tas ir attiecināms uz lokālu terapiju.

### Krūts vēzis

Vispārējie pierādījumi liecina par palielinātu krūts vēža risku sievietēm, kuras lieto kombinētas estrogēnu-progestagēnu saturošas zāles un, iespējams, arī tikai estrogēnu saturošu HAT. Šis risks ir atkarīgs no HAT lietošanas ilguma.

WHI pētījumā nekonstatēja krūts vēža riska palielināšanos sievietēm, kurām veikta histerektomija un kuras lieto tikai estrogēnu saturošu HAT. Novērojumos lielākoties ziņots par nelielu krūts vēža riska pieaugumu, kas ir nozīmīgi mazāks nekā sievietēm, kuras lieto estrogēna-progestagēna kombinācijas.

Riska pieaugums izpaužas dažu lietošanas gadu laikā, bet atgriežas sākotnējā līmenī dažu (lielākais piecu) gadu laikā pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Tādēļ saistība starp krūts vēža risku un lokālu vaginālu estrogēnu terapiju nav skaidra.

HAT, jo īpaši estrogēnu-progestagēnu saturošas kombinētās zāles, palielina mammogrāfisko attēlu blīvumu, kas var nelabvēlīgi ietekmēt krūts vēža atklāšanu ar radioloģisku metodi.

Risks aprēķināts, pamatojoties uz sistēmisku iedarbību (HAT), un nav zināms, kā tas ir attiecināms uz lokālu terapiju.

### Olnīcu vēzis

Olnīcu vēzis ir sastopams daudz retāk nekā krūts vēzis. Ilgstoša (vismaz 5–10 gadus ilga) tikai estrogēnus saturošu HAT zāļu lietošana ir bijusi saistīta ar nedaudz paaugstinātu olnīcu vēža risku. Daži pētījumi, to vidū WHI pētījums liecina, ka ilgstoša kombinēto HAT lietošana var radīt līdzīgu vai nedaudz mazāku risku (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Saistība starp olnīcu vēža risku un lokālu vaginālu estrogēnu terapiju nav skaidra.

Risks aprēķināts, pamatojoties uz sistēmisku iedarbību (HAT), un nav zināms, kā tas ir attiecināms uz lokālu terapiju.

### Venoza trombembolija

HAT ir saistīta ar 1,3–3 reizes palielinātu venozas trombembolijas (VTE), t. i., dziļo vēnu trombozes vai plaušu embolijas, risku. Šā traucējuma 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 kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vispāratzīti VTE riska faktori ir estrogēnu lietošana, lielāks vecums, plaša operācija, ilgstoša imobilizācija, aptaukošanās ( $\text{KMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ ), grūtniecības/pēcdzemdību periods, sistēmiska sarkanā vilkēde (SLE) un vēzis. Nav vienota viedokļa par varikozu vēnu iespējamo nozīmi VTE gadījumā.

Saistība starp venozu trombemboliju un lokālu vaginālu estrogēnu terapiju nav skaidra.

Tāpat kā visiem pacientiem pēcoperācijas periodā, pēc operācijas jāapsver profilaktiski pasākumi VTE novēršanai. Ja pēc plānveida operācijas ir paredzēta ilgstoša imobilizācija, ieteicams īslaicīgi uz 4–6 nedēļām pārtraukt HAT. Ārstēšanu nedrīkst atsākt, kamēr sieviete nav pilnībā atguvusi spēju kustēties.

Sievietēm, kurām personīgajā anamnēzē nav VTE, bet kuru pirmās pakāpes radiniekiem anamnēzē ir tromboze agrīnā vecumā, var piedāvāt skrīningu pēc rūpīgas iepazīstināšanas ar tā ierobežojumiem (skrīningā konstatē tikai trombofīlisko traucējumu proporciju).

Ja tiek konstatēts trombofīlisks traucējums, kas saistīts ar trombozi ģimenes locekļiem, vai ja traucējums ir smags (piemēram, antitrombīna, S proteīna vai C proteīna deficīts vai traucējumu kombinācija), HAT ir kontrindicēta.

Sievietēm, kurām jau tiek veikta ilgstoša antikoagulantu terapija, rūpīgi jāapsver HAT lietošanas ieguvumi un risks.

Ja pēc terapijas uzsākšanas rodas VTE, zāļu lietošana ir jāpārtrauc. Pacientēm jāiesaka nekavējoties sazināties ar ārstu, ja viņas konstatē iespējamus trombembolijas simptomus (piemēram, sāpīgs kājas pietūkums, pēkšņas sāpes krūtīs, elpas trūkums).

Risks aprēķināts, pamatojoties uz sistēmisku iedarbību (HAT), un nav zināms, kā tas ir attiecināms uz lokālu terapiju.

### Koronāro artēriju slimība (KAS)

Nav nejaušinātos, kontrolētos pētījumos iegūtu pierādījumu par aizsardzību pret miokarda infarktu sievietēm ar esošu KAS vai bez tās, kuras lietojušas kombinētas estrogēnu-progestagēnu saturošas zāles vai tikai estrogēnus saturošas zāles.

Nejausināti, kontrolēti dati neliecina par KAS riska palielināšanos sievietēm, kurām veikta histerektomija un kuras lieto tikai estrogēnus saturošas zāles.

Risks aprēķināts, pamatojoties uz sistēmisku iedarbību (HAT), un nav zināms, kā tas ir attiecināms uz lokālu terapiju.

### Išēmisks insults

Kombinēta estrogēnu-progestagēnu un tikai estrogēnus saturoša terapija ir saistīta ar līdz 1,5 reizēm lielāku išēmiska insulta risku. Relatīvais risks nemainās atkarībā no vecuma vai kopš menopauzes pagājušās laika. Tomēr, tā kā insulta sākotnējais risks ir būtiski atkarīgs no vecuma, vispārējais insulta risks sievietēm, kuras lieto HAT, palielinās līdz ar vecumu.

Saistība starp išēmisku insultu un mazas devas lokālu vaginālu estrogēnu terapiju nav skaidra.

Risks aprēķināts, pamatojoties uz sistēmisku iedarbību (HAT), un nav zināms, kā tas ir attiecināms uz lokālu terapiju.

### Citi traucējumi

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

Sievietes ar esošu hipertrigliceridēmiju estrogēnu vai hormonu aizstājterapijas laikā ir rūpīgi jānovēro, jo, veicot estrogēnu terapiju, šā traucējuma gadījumā retos gadījumos ziņots par būtisku triglicerīdu koncentrācijas plazmā paaugstināšanos, kas izraisa pankreatītu.

Saistība starp esošu hipertrigliceridēmiju un mazas devas lokālu vaginālu estrogēnu terapiju nav skaidra.

Estrogēni paaugstina tiroīdstimulējošā globulīna (TSG) koncentrāciju, kā rezultātā paaugstinās cirkulējošā kopējā tiroīdā hormona (nosakot pēc proteīnu saistītā joda (PSJ)), T4 (nosakot ar kolonnas vai radioimunoloģisku metodi) vai T3 koncentrācija (nosakot ar radioimunoloģisku metodi). T3 rezīnu saistīšana ir samazināta, kas liecina par paaugstinātu TSG koncentrāciju. Brīvā T4 un brīvā T3 koncentrācija nemainās. Serumā var būt paaugstināta citu saistošo proteīnu koncentrācija, t. i., kortikoīdsaistošā globulīna (KSG) un dzimumhormonus saistošā globulīna (DzHSG) koncentrācija, kas izraisa attiecīgi cirkulējošo kortikosteroīdu un dzimumsteroīdu koncentrācijas paaugstināšanos. Brīvā vai bioloģiski aktīvā hormona koncentrācija nemainās. Var būt paaugstināta citu plazmas proteīnu (angiotensinogēna/renīna substrāta, alfa-1 antitripsīna, ceruloplazmīna) koncentrācija.

HAT neuzlabo kognitīvo funkciju. WHI pētījumā iegūti pierādījumi par palielinātu iespējamās demences risku sievietēm, kuras uzsāk nepārtrauktu kombinētu vai tikai estrogēnus saturošu HAT pēc 65 gadu vecuma.

Pēc hormonālu vielu, piemēram, tādu kā [piešķirtais nosaukums] sastāvā esošo, lietošanas retos gadījumos novēroti labdabīgi un vēl retākos gadījumos ļaundabīgi aknu audzēji, kas izraisa atsevišķus dzīvībai bīstamas intraabdominālas asiņošanas gadījumus. Ja ir stipras sūdzības par vēdera augšdaļu, palielinās aknas vai rodas intraabdominālas asiņošanas pazīmes, diferenciāldiagnostikā jāapsver aknu audzēja iespējamība.

#### Piezīme

Intravaginālais aplikators var izraisīt nelielu vietēju traumu, jo īpaši sievietēm, kurām ir izteikta maksts atrofija.

Lai izvairītos no iespējamām nevēlamām blakusparādībām partnerim, [piešķirtais nosaukums] nedrīkst lietot tieši pirms dzimumakta vai kā slīdvielu.

[Piešķirtais nosaukums] satur palīgvielas (citas sastāvdaļas, jo īpaši stearātus), tādēļ, lietojot [piešķirtais nosaukums] kopā ar lateksa izstrādājumiem (piemēram, prezervatīviem, diafragmām), var mazināties šo izstrādājumu funkcionalitāte, kas padara tos mazāk uzticamus.

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

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

*[Viss šajā apakšpunktā pašlaik esošais teksts ir jādzēš un jāaizstāj ar turpmāk norādīto tekstu]*

[Piešķirtais nosaukums] mijiedarbība ar citām zālēm nebija pētīta.

Tomēr estrogēnu metabolismu var palielināt lietošana vienlaikus ar substrātiem, par kuriem zināms, ka tie inducē zāles metabolizējošos enzīmus, jo īpaši citohroma P450 enzīmus, piemēram, antikonvulsanti (piemēram, fenobarbitāls, fenitoīns, karbamazepīns) un pretinfekcijas līdzekļi (piemēram, rifampicīns, rifabutīns, nevirapīns, efavirenzs).

Turpretim ritonavīram un nelfinavīram, lai gan tie ir spēcīgi inhibitori, lietojot vienlaikus ar steroīdiem hormoniem, piemīt inducējošas īpašības. Divšķautņu asinszāli (*Hypericum Perforatum*) saturoši ārstniecības augu līdzekļi var inducēt estrogēnu metabolismu.

Pastiprināts estrogēnu metabolisms klīniski var izraisīt ietekmes samazināšanos un dzemdes asiņošanas rakstura pārmaiņas.

#### 4.6. apakšpunkts. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

*/Turpmāk norādītais teksts ir jāievieto šajā apakšpunktā un esošais teksts ir jādzēš/*

##### Grūtniecība.

[Piešķirtais nosaukums] nav indicēts grūtniecības laikā. Ja ārstēšanas laikā ar [piešķirtais nosaukums] iestājas grūtniecība, ārstēšana nekavējoties jāpārtrauc. Lielākās daļas līdz šim veikto epidemioloģisko pētījumu par nejaušu augļa pakļaušanu estrogēnu ietekmei rezultāti neliecina par teratogēnu vai fetotoksisku ietekmi.

##### Barošana ar krūti

[Piešķirtais nosaukums] nedrīkst lietot barošanas ar krūti laikā.

#### 4.7. apakšpunkts. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

*/Turpmāk norādītais teksts ir jāievieto šajā apakšpunktā un esošais teksts ir jādzēš/*

[Piešķirtais nosaukums] nav raksturīga ietekme uz modrību vai koordināciju.

#### 4.8. apakšpunkts. Nevēlamās blakusparādības

*/Turpmāk norādītais teksts ir jāievieto šajā apakšpunktā un esošais teksts ir jādzēš/*

##### Pēcreģistrācijas 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 ievadīšanas vietā | Īslaicīgs, viegls lokāls kairinājums (piemēram, nieze, dedzināšanas sajūta). Nelieli izdalījumi | Ādas paaugstinātas jutības reakcija (alerģiska kontaktekzēma) |

Ar perorālu un/vai transdermālu estrogēnu terapiju ir saistītas šādas nevēlamās blakusparādības (grupai raksturīga ietekme):

| Orgānu sistēmu klasifikācija                          | Bieži<br>$\geq 1/100$ līdz $1/10$ ( $\geq 1\%$ un $<10\%$ ) | Retāk<br>$> 1/1000$ līdz $<1/100$ ( $> 0,1\%$ un $<1\%$ ) |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Infekcijas un infestācijas                            |                                                             | Vaginīts, tai skaitā vagināla kandidoze                   |
| Imūnās sistēmas traucējumi                            |                                                             | Paaugstināta jutība                                       |
| Psihiskie traucējumi                                  | Depresija                                                   | Dzimumtieksmes pārmaiņas, garastāvokļa traucējumi         |
| Nervu sistēmas traucējumi                             |                                                             | Reibonis, galvassāpes, migrēna, trauksme                  |
| Acu bojājumi                                          |                                                             | Kontaktlēcu nepanesamība                                  |
| Asinsvadu sistēmas traucējumi                         |                                                             | Venoza tromboze, plaušu embolija                          |
| Kuņģa-zarnu trakta traucējumi                         |                                                             | Slikta dūša, vēdera uzpūšanās, vēdersāpes                 |
| 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                                                                       |       |

### Krūts vēža risks

Risks aprēķināts, pamatojoties uz sistēmisku iedarbību, un nav zināms, kā tas ir attiecināms uz lokālu terapiju.

- Sievietēm, kuras lieto kombinētu estrogēnu-progestagēnu terapiju ilgāk nekā 5 gadus, ziņots par līdz 2 reizēm palielinātu krūts vēža risku.
- Palielinātais risks tikai estrogēnus saturošas terapijas lietotājām ir būtiski mazāks nekā risks sievietēm, kuras lieto kombinētas estrogēnu-progestagēnu saturošas zāles.
- Riska līmenis ir atkarīgs no lietošanas ilguma (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Norādīti lielākā nejaušinātā, placebo kontrolētā pētījuma (WHI pētījuma) un lielākā epidemioloģiskā pētījuma (MWS) rezultāti.

### **Miljons sieviešu pētījums – krūts vēža papildu risks pēc 5 gadus ilgas lietošanas**

| Vecuma diapazons (gadi)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Papildu gadījumi uz 1000 HAT lietotājām piecu gadu laikā* | Riska attiecība                    | Papildu gadījumi uz 1000 HAT lietotājām 5 gadu laikā (95 % TI) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                           | Tikai estrogēnu saturoša HAT       |                                                                |
| 50–65                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 9–12                                                      | 1,2                                | 1–2 (0–3)                                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                           | Estrogēna-progestagēna kombinācija |                                                                |
| 50–65                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 9–12                                                      | 1,7                                | 6 (5–7)                                                        |
| <p>*Pamatojoties uz sākotnējiem sastopamības rādītājiem attīstītās valstīs.</p> <p># Vispārējā riska attiecība Riska attiecība nav konstanta, bet palielināsies līdz ar lietošanas ilgumu</p> <p>Piezīme: Tā kā krūts vēža fona sastopamība dažādās Eiropas Savienības valstīs ir dažāda, arī papildu krūts vēža gadījumu skaits mainīsies proporcionāli.</p> |                                                           |                                    |                                                                |

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

| Vecuma diapazons (gadi) | Sastopamība uz 1000 sievietēm placebo grupā 5 gadu laikā* | Riska attiecība un 95 % TI                          | Papildu gadījumi uz 1000 HAT lietotājām 5 gadu laikā (95 % TI) |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
|                         |                                                           | Tikai KZE saturošas zāles                           |                                                                |
| 50–79                   | 21                                                        | 0,8 (0,7–1,0)                                       | -4 (-6–0)*                                                     |
|                         |                                                           | KZE+MPA estrogēnu un progestagēnu saturošas zāles\$ |                                                                |
| 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, kuras pirms pētījuma nebija lietojušas HAT, pirmajos 5 ārstēšanas gados nekonstatēja riska palielināšanos: pēc 5 gadiem risks bija lielāks nekā sievietēm, kuras nelietoja HAT

### Endometrija hiperplāzija un karcinoma

Lietojot ilgstoši tikai estrogēnus saturošas zāles, sievietēm ar neskartu dzemdi ir palielināts endometrija hiperplāzijas un karcinomas risks. Skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu.

### Olnīcu vēzis

Risks aprēķināts, pamatojoties uz sistēmisku iedarbību, un nav zināms, kā tas ir attiecināms uz lokālu terapiju.

Ilgstoša tikai estrogēnu saturošu un kombinētu estrogēnu un progestagēnu saturošu HAT zāļu lietošana ir bijusi saistīta ar nelielu paaugstinātu olnīcu vēža risku. Miljons sieviešu pētījumā 5 gadus ilga HAT izraisīja 1 papildu gadījumu uz 2500 lietotājām.

### Venozas trombembolijas risks

Risks aprēķināts, pamatojoties uz sistēmisku iedarbību, un nav zināms, kā tas ir attiecināms uz lokālu terapiju.

HAT ir saistīta ar 1,3–3 reizes palielinātu venozas trombembolijas (VTE), t. i., dziļo vēnu trombozes vai plaušu embolijas, relatīvo risku. Šā traucējuma iespējamība pirmajā HAT lietošanas gadā ir lielāka nekā vēlāk (skatīt 4.4. apakšpunktu). Norādīti WHI pētījumu rezultāti:

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

| Vecuma diapazons (gadi)                                     | Sastopamība uz 1000 sievietēm placebo grupā 5 gadu laikā | Riska attiecība un 95 % TI | Papildu gadījumi uz 1000 lietotājām |
|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|
| Tikai estrogēns perorāli*                                   |                                                          |                            |                                     |
| 50–59                                                       | 7                                                        | 1,2 (0,6–2,4)              | 1 (-3–10)                           |
| Perorālas kombinētas estrogēnu-progestagēnu saturošas zāles |                                                          |                            |                                     |
| 50–59                                                       | 4                                                        | 2,3 (1,2–4,3)              | 5 (1–13)                            |

\*Pētījums sievietēm, kurām nav dzemdes

### Koronāro artēriju slimības risks

Risks aprēķināts, pamatojoties uz sistēmisku iedarbību, un nav zināms, kā tas ir attiecināms uz lokālu terapiju.

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

### Išēmiska insulta risks

Risks aprēķināts, pamatojoties uz sistēmisku iedarbību, un nav zināms, kā tas ir attiecināms uz lokālu terapiju.

Tikai estrogēnu un estrogēnu + progestagēnu saturoša terapija ir saistīta ar līdz pat 1,5 reizēm palielinātu išēmiska insulta risku. Hemorāģiska insulta risks HAT lietošanas laikā nav palielināts.

Šis relatīvais risks nav atkarīgs no vecuma vai lietošanas ilguma, bet tā kā sākotnējais risks ir izteikti atkarīgs no vecuma, vispārējais insulta risks sievietēm, kuras lieto HAT, palielināsies līdz ar vecumu (skatīt 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 laikā | Riska attiecība un 95 % TI | Papildu gadījumi uz 1000 lietotājām piecu gadu laikā |
|-------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------|
| 50–59                   | 8                                                        | 1,3 (1,1–1,6)              | 3 (1–5)                                              |

\*Nav nošķirts išēmisks un hemorāģisks insults

Saistībā ar estrogēnu/progestagēnu terapiju ir ziņots par citām nevēlamām blakusparādībām. Risks aprēķināts, pamatojoties uz sistēmisku iedarbību, un nav zināms, kā tas ir attiecināms uz lokālu terapiju:

- Ādas un zemādas audu bojājumi: *erythema multiforme*, *erythema nodosum*, vaskulāra purpura
- Iespējama demence pēc 65 gadu vecuma (skatīt 4.4. apakšpunktu)
- Žultspūšļa slimība

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

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

[\*For the printed material, please refer to the guidance of the annotated QRD template.]

#### **4.9. apakšpunkts. Pārdozēšana**

*[Turpmāk norādītais teksts jāievieto šajā apakšpunktā. Esošais apakšpunkta teksts ir jādzēš.]*

Nejauši vai tīši lietojot lielu daudzumu [piešķirtais nosaukums], var rasties nevēlamas blakusparādības, piemēram, kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi, slikta dūša u. c. Ārstēšana ir simptomātiska.

#### **5.1. apakšpunkts. Farmakodinamiskās īpašības**

[...]

*[Turpmāk norādītais teksts jādzēš no šā apakšpunkta]*

[Piešķirtais nosaukums] kā aktīvo vielu satur 17 $\beta$ -estradiolu, dabīgu dzimumhormonu koncentrācijā 0,01 %. Estradiols ir spēcīgākais dabīgais estrogēns ar intracelulāru iedarbību. Estradiolam piemīt raksturīgā hormonālā ietekme reproduktīvajā periodā, kā arī raksturīgā ietekme uz ādu. Aptuveni  $\geq 0,01$  % lokālā vai sistēmiskā koncentrācijā estradiols paplašina kapilārus un veicina vispārējo asinsriti. Estrogēni stimulē epitēlija šūnu proliferāciju dzimumorgānu apvidū un urīnceļos, kā arī palielina kolagēna sintēzi ādā.

Līdzīgi citiem steroīdiem hormoniem estradiols iedarbojas tieši uz ģenētisko informāciju (DNS) caur specifiskiem receptoriem. Tādējādi estradiols ietekmē transkripciju (RNS sintēzi) un līdz ar to stimulē specifisku proteīnu sintēzi. Turklāt estradiolam piemīt arī strauja negenomiska ietekme (signāla transdukcija).

*[Turpmāk norādītais teksts jāievieto šajā apakšpunktā.]*

Aktīvā sastāvdaļa, sintētiskais 17 $\beta$ -estradiols, ir ķīmiski un bioloģiski identiska endogēnajam cilvēka estradiolam.

Endogēnais 17 $\beta$ -estradiols inducē un uztur primārās un sekundārās sievišķās dzimum pazīmes. 17 $\beta$ -estradiola bioloģiskā ietekme tiek īstenota ar vairāku specifisku estrogēna receptoru starpniecību. Steroīdu receptoru komplekss saistās ar šūnu DNS un inducē specifisku proteīnu sintēzi.

Maksts epitēlija nobriešana ir atkarīga no estrogēniem. Estrogēni palielina virspusējo un intermediāro šūnu skaitu un samazina bazālu šūnu skaitu maksts iztriepē.

Estrogēni uztur maksts pH tuvu normālam diapazonam (4,5), kas veicina normālu bakteriālo floru.

#### **5.2. apakšpunkts. Farmakokinētiskās īpašības**

*[Turpmāk norādītais teksts jāievieto šajā apakšpunktā. Esošais apakšpunkta teksts ir jādzēš.]*

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

Turpmāk minētās vērtības noteica pēc vienreizējas [piešķirtais nosaukums] 2 g lietošanas, kas atbilst 200 µg E2:  $AUC_{0-\infty} = 887,5 \text{ pg/ml}\cdot\text{h}$ ;  $AUC_{0-tz} = 799,5 \text{ pg/ml}\cdot\text{h}$ ;  $C_{0\text{max}} = 86,2 \text{ pg/ml}$ . E2 ģeometriskais vidējais pusperiods bija 5,05 stundas ar lielu mainību cilvēku vidū. Citā pētījumā vidējā estradiola koncentrācija serumā pētījuma sākumā un 31. dienā (t. i., aptuveni 3,6 h pēc pētāmo zāļu lietošanas 29. dienā) bija attiecīgi 6,4 pg/ml un 15,1 pg/ml [piešķirtais nosaukums] grupā un attiecīgi 4,4 pg/ml un 6,2 pg/ml placebo grupā.

Estradiols aknās un zarnu traktā strauji metabolizējas par estronu un pēc tam par estriolu. Estradiola pārvēršanās par estriolu ir neatgriezeniska. Vairāk nekā 95 % estriola izdalās ar urīnu, galvenokārt glikuronīdu veidā.

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

*[Turpmāk norādītais teksts jāievieto šajā apakšpunktā. Esošais apakšpunkta teksts ir jādzēš.]*

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.

### **6.5. apakšpunkts. Iepakojuma veids un saturs**

*[Turpmāk norādītais teksts jādzēš no šā apakšpunkta]*

[...] un lietošanai uz ādas ārējo dzimumorgānu apvidū.

## II. Lietošanas instrukcija

*[Pašreizējā informācija par zālēm ir jāgroza (attiecīgi ievietojot, nomainot vai dzēšot tekstu), lai atspoguļotu turpmāk norādīto apstiprināto tekstu]*

### 1. KAS IR [piešķirtais nosaukums] UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

*[Viss turpmāk norādītais teksts jādzēš no šā apakšpunkta]*

[Piešķirtais nosaukums] ir krēms, kas satur estradiolu lietošanai makstī.

[Piešķirtais nosaukums] lieto:

atrofisku maksts un vulvas bojājumu, kas radušies estrogēna trūkuma dēļ, piemēram, atrofiska vaginīta, ar dzimumaktu saistītu traucējumu, maksts stenozes (sašaurināšanās), vulvas atrofijas ar dedzināšanas un niezes sajūtu, ārstēšanai.

*[Turpmāk norādītais teksts jāievieto šajā apakšpunktā.]*

[Piešķirtais nosaukums] ir estradiolu saturošs krēms lietošanai makstī.

- Estradiols ir sievišķais dzimumhormons.
- Tas pieder pie hormonu grupas, ko dēvē par estrogēniem.
- Tas ir tieši tāds pats, kā estradiols, kas veidojas sievietes olnīcās.

[Piešķirtais nosaukums] pieder pie zāļu grupas, ko dēvē par lokāli lietojamu hormonaizstājterapiju (HAT).

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

[Piešķirtais nosaukums] darbojas, aizstājot estrogēnu, kas parasti veidojas sievietes olnīcās. Šīs zāles ievieto makstī, lai hormons izdalītos tur, kur tas nepieciešams. Tas var mazināt diskomfortu makstī.

### 2. Pirms [piešķirtais nosaukums] lietošanas

*[Pašreizējais teksts ir jādzēš no šā apakšpunkta un jāaizstāj ar turpmāk norādīto tekstu.]*

Ārstēšanas laikā ar [piešķirtais nosaukums] pēc katras lietošanas reizes estradiola koncentrācija plazmā īslaicīgi paaugstinās virs pēcmenopauzes vecuma sievietes fizioloģiskā diapazona. Tādēļ drošuma nolūkā Jums [piešķirtais nosaukums] nevajadzētu lietot ilgāk par 4 nedēļām.

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

### Medicīniskā anamnēze 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 (vai atsākšanas) Jūsu ārsts jautās Jums Jūsu un Jūsu ģimenes medicīnisko anamnēzi. Jūsu ārsts var nolemt veikt fizikālu izmeklēšanu. Tā var ietvert krūšu un/vai iekšējo orgānu izmeklēšanu, ja nepieciešams.

Veiciet regulāru krūšu skrīningizmeklēšanu, kā to ieteicis Jūsu ārsts.

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

- ja Jums ir **alerģija** (paaugstināta jutība) pret **estradiolu** vai kādu citu (6. punktā "Sīkāka informācija") minēto [piešķirtais nosaukums] sastāvdaļu;
- ja Jums pašlaik ir vai kādreiz ir bijis **krūts vēzis** vai ir aizdomas par to;
- ja Jums pašlaik ir vai kādreiz ir bijis **pret estrogēniem jutīgs vēzis**, piemēram, dzemdes gļotādas (endometrija) vēzis, vai ir aizdomas par to;
- ja Jums ir **neizskaidrojama asiņošana no maksts**;
- ja Jums ir pārmērīgi **sabiezēta dzemdes gļotāda** (endometrija hiperplāzija), kas netiek ārstēta;
- ja Jums pašlaik ir vai kādreiz ir bijis **asins receklis vēnā** (tromboze), piemēram, kājās (dziļo vēnu tromboze) vai plaušās (plaušu embolija);
- ja Jums ir **asinsreces traucējumi** (piemēram, C proteīna, S proteīna vai antitrombīna deficīts);
- ja Jums pašlaik ir vai nesen ir bijusi slimība, ko izraisa asins recekļi artērijās, piemēram, **sirdslēkme, insults vai stenokardija**;
- ja Jums pašlaik ir vai kādreiz ir bijusi **aknu slimība** un Jūsu aknu funkcionālo testu rezultāti nav normalizējušies;
- ja Jums ir reti sastopama pārmantota asins slimība, ko dēvē par **porfiriju**.

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

### **Īpaša piesardzība, lietojot [piešķirtais nosaukums], nepieciešama šādos gadījumos**

Pastāstiet ārstam pirms ārstēšanas uzsākšanas, ja Jums pašlaik ir vai kādreiz ir bijis kāds no šiem traucējumiem. Šādā gadījumā Jums biežāk jādodas pie ārsta pārbažu veikšanai. [Piešķirtais nosaukums] ir paredzēts īslaicīgai (4 nedēļas ilgai) lokālai terapijai, lietojot zāles makstī, un uzsūkšanās asinīs ir mazāka. Tādēļ ir mazāka iespēja, ka ārstēšanas laikā ar [piešķirtais nosaukums] turpmāk minētie traucējumi pastiprināsies vai atjaunosies.

- Astma;
- epilepsija;
- cukura diabēts;
- žultsakmeņi;
- paaugstināts asinsspiediens;
- migrēna vai stipras galvassāpes;
- aknu bojājumi, piemēram, labdabīgs aknu audzējs;

- dzemdes gļotādas augšana ārpus dzemdes (endometrioze) vai pārmērīga dzemdes gļotādas augšana (endometrija hiperplāzija) anamnēzē;
- slimība, kas skar bungādiņu un dzirdi (otoskleroze);
- imūnās sistēmas slimība, kas skar daudzus organisma orgānus (sistēmiska sarkanā vilkēde, SLE);
- palielināts estrogēn jutīga vēža risks (piemēram, krūts vēzis mātei, mātai vai vecmāmiņai);
- palielināts asins recekļu risks (skatīt "Asins recekļi vēnā (tromboze)");
- dzemdes fibroīdi;
- ļoti augsts tauku (triglicerīdu) līmenis asinīs;
- šķidruma aizture sirds vai nieru darbības traucējumu dēļ.

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

**Turpmāk minētajos gadījumos [piešķirtais nosaukums] lietošana jāpārtrauc un nekavējoties jākonsultējas ar ārstu**

Ja HAT lietošanas laikā pamanāt kādu no šīm pazīmēm:

- migrēnai līdzīgas galvassāpes, kas rodas pirmo reizi;
- ādas vai acu baltumu iekrāsošanās dzeltenā krāsā (dzelte). Tās var būt aknu slimības pazīmes;
- izteikta asinsspiediena paaugstināšanās (simptomi var būt galvassāpes, nogurums, reibonis);
- jebkurš no sadaļā "Nelietojiet [piešķirtais nosaukums] šādos gadījumos" minētajiem traucējumiem;

ja Jums iestājas grūtniecība;

ja pamanāt kādas asins recekļa pazīmes, piemēram:

- sāpīgu kāju pietūkumu un apsārtumu;
- pēkšņas sāpes krūtīs;
- apgrūtinātu elpošanu.

Sīkāku informāciju skatīt sadaļā "Asins recekļi vēnā (tromboze)".

Turpmāk minētais risks attiecas uz HAT zālēm, kas cirkulē asinīs. Nav zināms, kā šis risks ir attiecināms uz lokāli lietojamām zālēm, piemēram, [piešķirtais nosaukums].

## **HAT un vēzis**

### **Pārmērīga dzemdes gļotādas sabiezēšana (endometrija hiperplāzija) un dzemdes gļotādas vēzis (endometrija vēzis)**

Ilgstoša tikai estrogēnu saturošu HAT tablešu lietošana var palielināt dzemdes gļotādas (endometrija) vēža risku. Nav skaidrs, vai ilgstoša (ilgāk nekā gadu) vai atkārtota lokāli makstī lietojamu estrogēnu saturošu zāļu lietošana rada līdzīgu risku.

Ja Jums rodas **starpmenstruāla asiņošana vai smērēšanās**, par to parasti nav jāuztraucas, bet Jums jāvienojas ar ārstu par apmeklējumu. Tā var liecināt, ka endometrijs ir kļuvis biezāks.

### Krūts vēzis

Pierādījumi liecina, ka kombinētu estrogēnu-progestagēnu saturošu zāļu un, iespējams, arī tikai estrogēnu saturošas HAT lietošana palielina krūts vēža risku. Papildu risks ir atkarīgs no HAT lietošanas ilguma. Papildu risks kļūst redzams dažu gadu laikā. Taču tas normalizējas dažu gadu (ne vairāk kā 5 gadu) laikā pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Sievietēm, kurām ir izoperēta dzemde un kuras 5 gadus lieto tikai estrogēnu saturošu HAT, pierādīts neliels krūts vēža riska pieaugums vai tas nav konstatēts vispār.

### Salīdziniet

50–79 gadus vecām sievietēm, kuras nelieto HAT, vidēji 9–14 no 1000 piecu gadu laikā tiks diagnosticēts krūts vēzis. 50–79 gadus vecām sievietēm, kuras lieto estrogēnu-progestagēnu saturošu HAT 5 gadus, būs 13–20 gadījumi uz 1000 lietotājām (t. i., papildus 4–6 gadījumi).

Regulāri pārbaudiet savas krūtis. Konsultējieties ar ārstu, ja pamanāt kādas no šīm pārmaiņām, piemēram:

- ādas bedrītes izveidošanās;
- krūts gala pārmaiņas;
- redzami vai sataustāmi sabiezējumi.

### Olnīcu vēzis

Olnīcu vēzis ir reti sastopams. Sievietēm, kuras lieto HAT vismaz 5–10 gadus, ziņots par nedaudz palielinātu olnīcu vēža risku.

50–69 gadus vecām sievietēm, kuras nelieto HAT, vidēji aptuveni 2 sievietēm no 1000 piecu gadu laikā tiks diagnosticēts olnīcu vēzis. Sievietēm, kuras lieto HAT 5 gadus, būs 2–3 gadījumi uz 1000 lietotājām (t. i., līdz 1 papildu gadījumam).

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

### **Asins recekli vēnās (tromboze)**

Asins recekļu vēnās risks HAT lietotājām ir aptuveni 1,3–3 reizes lielāks nekā nelietotājām, jo īpaši pirmajā HAT lietošanas gadā.

Asins recekli var būt nopietni, un, ja kāds nokļūst plaušās, tas var izraisīt sāpes krūtīs, elpas trūkumu, ģīboni vai pat nāvi.

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 plašas operācijas, traumas vai slimības dēļ;
- Jums ir izteikts liekais svars ( $\text{KMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ );
- Jums ir kādi asinsreces traucējumi, kuru dēļ nepieciešama ilgstoša ārstēšana ar zālēm, kas novērš asins recekļu veidošanos;
- ja kādam no Jūsu tuviem radniekiem kādreiz ir bijis asins receklis kājā, plaušās vai kādā citā orgānā;
- ja Jums ir sistēmiska sarkanā vilkēde (SLE);
- ja Jums ir vēzis.

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

#### *Salīdziniet*

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

50–59 gadus vecām sievietēm, kuras lieto estrogēnu-progestagēnu saturošu HAT 5 gadus, būs 9–12 gadījumi uz 1000 lietotājām (t. i., papildus 5 gadījumi).

50–59 gadus vecām sievietēm, kurām ir izoperēta dzemde un kuras lieto tikai estrogēnu saturošu HAT 5 gadus, būs 5–8 gadījumi uz 1000 lietotājām (t. i., papildus 1 gadījums).

#### *Sirds slimība (sirdslēkme)*

Nav ierādījumu, ka HAT novērstu sirdslēkmi.

Sievietēm pēc 60 gadu vecuma, kuras lieto estrogēnu-progestagēnu saturošu HAT, ir nedaudz lielāka sirds slimības iespējamība nekā sievietēm, kuras nelieto HAT.

Sievietēm, kurām ir izoperēta dzemde un kuras lieto tikai estrogēnu saturošu terapiju, nav palielināts sirds slimības risks.

#### Insults

Insulta risks HAT lietotājām ir aptuveni 1,5 reizes lielāks nekā nelietotājām. Papildu insulta gadījumu skaits HAT lietošanas dēļ palielināsies līdz ar vecumu.

#### *Salīdziniet*

Vērtējot 50–59 gadus vecas sievietes, kuras nelieto HAT, paredzams, ka 5 gadu laikā vidēji 8 no 1000 būs insults. 50–59 gadus vecām sievietēm, kuras lieto HAT, 5 gadu laikā būs 11 gadījumi uz 1000 lietotājām (t. i., 3 papildu gadījumi).

#### Citi traucējumi

HAT nenovērsīs atmiņas zudumu. Iegūts nedaudz pierādījumu par lielāku atmiņas zuduma risku sievietēm, kuras sāk lietot HAT pēc 65 gadu vecuma. Konsultējieties ar ārstu.

#### Piezīme

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

Lai novērstu iespējamās blakusparādības partnerim, nelietojiet [piešķirtais nosaukums] tieši pirms dzimumakta vai kā slīdvielu.

Lietojot [piešķirtais nosaukums] kopā ar lateksa izstrādājumiem (piemēram, prezervatīviem, diafragmām), jāievēro īpaša piesardzība, jo [piešķirtais nosaukums] satur palīgvielas (citas sastāvdaļas, jo īpaši stearātus), kas var samazināt šo izstrādājumu funkcionalitāti, tādējādi padarot tos mazāk uzticamus.

Ja Jūsu maksts āda ir ļoti viegli ievainojama, ievietojiet aplikatoru makstī uzmanīgi.

### **Citu zāļu lietošana**

[Piešķirtais nosaukums] mijiedarbība ar citām zālēm nebija pētīta.

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

[Piešķirtais nosaukums] ir paredzēts lietot vienīgi pēcmenopauzes vecuma sievietēm. 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.

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

*/Turpmāk norādītais teksts ir jāievieto šajā apakšpunktā un esošais teksts ir jādzēš/*

Vienmēr lietojiet [piešķirtais nosaukums] stingri saskaņā ar šajā instrukcijā sniegtajiem norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

### **Norādījumi par devu, lietošanas veids un ilgums**

Jāievēro turpmāk sniegtā informācija, ja vien ārsts Jums nav parakstījis [piešķirtais nosaukums] citādā veidā. Jums vienmēr jāievēro lietošanas norādījumi, citādi [piešķirtais nosaukums] var nedarboties pilnvērtīgi.

#### *Kā lietot [piešķirtais nosaukums]*

[Piešķirtais nosaukums] ir krēms lietošanai makstī.

Pieredze, ārstējot par 65 gadiem vecākas sievietes, ir ierobežota.

Jūs varat sākt [piešķirtais nosaukums] lietošanu jebkurā Jums ērtā dienā.

[piešķirtais nosaukums] jālieto ar aplikatoru.

Ievietojiet viena uzpildīta aplikatora saturu (= 2 g krēma) makstī pirms naktsmiera. Pirmajā ārstēšanas nedēļā [piešķirtais nosaukums] jālieto pārdienās, t. i., ar 48 stundu starplaikiem un turpmāk divreiz nedēļā (balstdeva). Pēc katras lietošanas reizes aplikators jātīra ar siltu ūdeni. Ārstēšanas ilgums nedrīkst pārsniegt četras nedēļas. Nelietojiet atlikušo daudzumu pēc ārstēšanas kursa pabeigšanas.

*[Šajā punktā ievietota informācija par krēma lietošanu ar aplikatoru. Šī 3. punkta sadaļa šīs procedūras laikā nav mainīta]*

[...]

[Turpmāk norādītais teksts jāievieto pēc sadaļas "Pēc lietošanas iztīriet aplikatoru"]

Ja aplikators ir bojāts, Jūs nedrīkstat to lietot un Jums jāinformē ražotājs.

*Cik ilgi jālieto [piešķirtais nosaukums]?*

[Piešķirtais nosaukums] nedrīkst lietot ilgāk par 4 nedēļām.

Nav zināms, vai ilgstoša ārstēšana vai atkārtoti ārstēšanas kursi izraisīs dzemdes gļotādas sabiezēšanu (endometrija hiperplāziju) un dzemdes vēzi (endometrija vēzi). Tādēļ ilgstoša ārstēšana ilgāk par 4 nedēļām nav ieteicama. Ja maksts atrofijas simptomi saglabājas ilgāk par četrām nedēļām, jāapsver alternatīva terapija. Lūdzu, konsultējieties ar ārstu.

Ja Jums rodas starpmenstruāla asiņošana vai smērēšanās, Jums jāpārtrauc [piešķirtais nosaukums] lietošana. Parasti nav par ko uztraukties, bet Jums jāvienojas ar ārstu par apmeklējumu.

#### **Ja esat lietojusi [piešķirtais nosaukums] vairāk nekā noteikts**

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

#### **Ja esat aizmirsusi lietot [piešķirtais nosaukums]**

Nelietojiet dubultu [piešķirtais nosaukums] devu, lai kompensētu vienu aizmirstu devu. Turpiniet ārstēšanu, kā ierasts.

#### **Ja Jūs pārtraucat lietot [piešķirtais nosaukums]**

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

## **4. Iespējamās blakusparādības**

/Turpmāk norādītais teksts ir jāievieto šajā apakšpunktā un esošais teksts ir jādzēš/

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:      | 1–10 no 100 ārstētiem pacientiem            |
| Retāk:      | 1–10 no 1 000 ārstētiem pacientiem          |
| Reti:       | 1–10 no 10 000 ārstētiem pacientiem         |
| Ļoti reti:  | mazāk nekā 1 no 10 000 ārstētiem pacientiem |
| Nav zināms: | biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem |

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

Loti reti: alerģiskas reakcijas.

Veicot perorālu un/vai transdermālu estrogēnu terapiju, var rasties šādas blakusparādības:

- Žultspūšļa slimība
- Dažādi ādas bojājumi:
  - o ādas, jo īpaši sejas vai kakla ādas krāsas pārmaiņas, ko dēvē par grūtniecības plankumiem (hloazmu);
  - o sāpīgi sarkanīgi ādas mezgliņi (*erythema nodosum*);
  - o izsitumi ar mērķa formas apsārtumu vai čūliņām (*erythema multiforme*).

### Bieži

Depresija, matu izkrišana, locītavu sāpes, kāju krampji, patoloģiska dzemdes asiņošana, sāpes krūšu dziedzeros, krūšu jutīgums, krūšu palielināšanās, izdalījumi no krūtīm, ķermeņa masas palielināšanās vai samazināšanās, paaugstināts tauku (triglicerīdu) līmenis asinīs.

### Retāk

Vaginīts, tai skaitā sēnīšu izraisīta dzimumorgānu infekcija, dzimumtieksmes pārmaiņas, garastāvokļa traucējumi, reibonis, galvassāpes, migrēna, trauksme, kontaktlēcu nepanesamība, asins recekļi vēnā (tromboze), slikta dūša, vēdera uzpūšanās, sāpes vēderā, hirsutisms, nieze, izsitumi un tūska.

Ar perorālu un/vai transdermālu estrogēnu terapiju ir saistītas šādas nevēlamās blakusparādības:

- krūts vēzis;
- endometrija hiperplāzija un karcinoma;
- olnīcu vēzis;
- asins recekļi kāju vai plaušu vēnās (venoza trombembolija);
- sirds slimība;
- insults;
- iespējams, atmiņas zudums, ja hormonaizstājterapija ir sākta pēc 65 gadu vecuma.

Vairāk informācijas par šīm blakusparādībām skatīt 2. punktā.

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

[\*For the printed material, please refer to the guidance of the annotated QRD template.]

Ja kāda no blakusparādībām kļūst nopietna vai ja Jūs pamanāt kādas blakusparādības, kas nav minētas šajā instrukcijā, lūdzu, pastāstiet par tām ārstam vai farmaceitam.

## **B daļa. 0,005 % estradiolu / 0,4 % prednizolonu saturošas zāles**

*[Pašreizējā informācija par zālēm ir jāgroza (attiecīgi ievietojot, nomainot vai dzēšot tekstu), lai atspoguļotu turpmāk norādīto apstiprināto tekstu]*

### **I. Zāļu apraksts**

#### **4.1. apakšpunkts. Terapeitiskās indikācijas**

*[Indikācijas teksts ir jādzēš un tā vietā jāievieto turpmāk norādītais teksts]*

Sākotnējai īslaicīgai ārstēšanai akūtu, vieglu, iekaisīgu, dedzināšanas sajūtu un niezi izraisošu sieviešu ārējo dzimumorgānu apvidus ādas slimību ārstēšanai pēcmenopauzes vecuma sievietēm, ja ir indicēta vājas darbības kortikosteroīdu un estradiola lietošana.

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

*[Turpmāk norādītais teksts ir jāievieto, aizstājot esošo tekstu atbilstošās rindkopās]*

[Piešķirtais nosaukums] (aptuveni 1 cm krēma) plānā kārtā vienreiz dienā ar pirkstiem uzklāj uz slimības skartajiem sieviešu ārējo dzimumorgānu ādas apvidiem un pēc tam maigi ierīvē.

Maksimālā deva jālieto vienreiz dienā.

[Piešķirtais nosaukums] nedrīkst lietot intravagināli vai uz citām iekšējo dzimumorgānu apvidus daļām.

Lielākajā daļā gadījumu [piešķirtais nosaukums] lieto 2–3 nedēļas. Lietošana ilgāk par 4 nedēļām nav ieteicama, jo ārstēšanas laikā iespējama estradiola sistēmiska iedarbība. Tā kā [piešķirtais nosaukums] satur kortikosteroīdu prednizolonu, lietojot ilgstoši, var rasties ādas atrofija, kas vēl vairāk palielina estradiola sistēmisko iedarbību.

*[Turpmāk norādītais teksts jādzēš no šā apakšpunkta]*

Ārsts lems par ārstēšanas ilgumu un par to, vai ir nepieciešama ārstēšana ar kortikosteroīdus nesaturošu lielas devas estradiola krēmu vai ar krēmu bez aktīvām vielām.

*[Turpmāk norādītais teksts jāievieto šajā apakšpunktā]*

[Piešķirtais nosaukums] nedrīkst lietot bērniem vai pusaudžiem.

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

*[Šajā apakšpunktā jābūt iekļautam visam turpmāk norādītam tekstam]*

[Piešķirtais nosaukums] nedrīkst lietot šādos gadījumos:

- diagnosticēta paaugstināta jutība pret estradiolu, prednizolonu, cetilstearilspirtu vai kādu no [piešķirtais nosaukums] palīgvielām;
- diagnosticēti vai iespējami labdabīgi vai ļaundabīgi estrogēnatkarīgi audzēji, piemēram, dzemdes leiomioma, endometrija vēzis);
- anamnēzē ļaundabīgi estrogēnatkarīgi audzēji;
- neprecizēta dzimumorgānu asiņošana;
- neārstēta endometrija hiperplāzija;
- baktēriju, sēnīšu vai vīrusu infekciju izraisītas ādas slimības ārējo dzimumorgānu apvidū.

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

*[Turpmāk norādītais teksts jāievieto šajā apakšpunktā. Esošais atbilstošais teksts ir attiecīgi jāmaina]*

Ārstēšanu ar [piešķirtais nosaukums] drīkst veikt, tikai vienlaicīgi veicot klīnisku uzraudzību. Ja rodas negaidīta asiņošana no dzimumorgāniem, jāpārtrauc ārstēšana, jānoskaidro iemesls, iespējams, ietverot vaginālu izmeklēšanu ar ultraskaņu un endometrija biopsiju, lai izslēgtu endometrija hiperplāziju vai ļaundabīgu audzēju.

Stimulācija tikai ar estrogēniem var izraisīt endometriozes atlikušo perēkļu pirmsvēža transformāciju. Tādēļ, lietojot šīs zāles sievietēm, kurām ir veikta histerektomija endometriozes dēļ, jo īpaši, ja zināms, ka viņām ir atlieku endometrioze, ieteicams ievērot piesardzību.

*[Turpmāk norādītais teksts jādzēš no šā apakšpunkta]*

Turpmāk minētajos gadījumos [piešķirtais nosaukums] drīkst lietot vienīgi ar īpašu piesardzību pēc riska un ieguvumu visaptverošas klīniskas novērtēšanas:

- anamnēzē ļaundabīgi estrogēnatkarīgi audzēji;
- dzemdes audzēji (leiomioma, dzemdes mioma).

Endometriozes gadījumā ilgstoša [piešķirtais nosaukums] lietošana uz plašiem apvidiem turpināma tikai ar īpašu piesardzību pēc rūpīgas riska un ieguvumu

- klīniskas novērtēšanas.

*[Turpmāk norādītais teksts jāievieto šajā apakšpunktā. Esošais atbilstošais teksts ir attiecīgi jāmaina]*

[Piešķirtais nosaukums] nedrīkst lietot tieši pirms dzimumakta vai kā slīdvielu.

*[Turpmāk norādītais teksts jādzēš no šā apakšpunkta]*

Ilgstošas lietošanas laikā jāpievērš uzmanība iespējamai sistēmiskai ietekmei. Piesardzības nolūkā [piešķirtais nosaukums] nedrīkst lietot bērniem vai pusaudžiem.

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

*[Turpmāk norādītais teksts jāievieto šajā apakšpunktā]*

Dati nav pieejami.

[Turpmāk norādītais teksts jādzēš no šā apakšpunkta]

Nav zināms.

#### 4.8. apakšpunkts. Nevēlamās blakusparādības

[Turpmāk norādītais teksts jāievieto šajā apakšpunktā. Esošais atbilstošais teksts ir attiecīgi jāmaina]

Jāpievērš uzmanība iespējamai sistēmiskai ietekmei un ādas atrofijai. Tādēļ īpaši ilgstoša lietošana (> 4 nedēļas) nav ieteicama.

| Orgānu sistēmu klasifikācija (MedDRA)               | Retāk ( $\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$ )                           | Ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ )                                   |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā | Īslaicīgs, viegls ādas kairinājums (piemēram, apdegums, eritēma) | Ādas paaugstinātas jutības reakcija (alerģiska kontaktekzēma) |
| Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības | Smērēšanās                                                       |                                                               |

[...]

[Turpmāk norādītais teksts jāievieto šajā apakšpunktā.]

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

[\*For the printed material, please refer to the guidance of the annotated QRD template.]

#### 5.1. apakšpunkts. Farmakodinamiskās īpašības

[...]

##### Estradiols

[Turpmāk norādītais teksts jāievieto šajā apakšpunktā. Esošais atbilstošais teksts ir attiecīgi jāmaina]

Kā aktīvo vielu [piešķirtais nosaukums] satur 17 $\beta$ -estradiolu (0,005 %). Estradiols ir spēcīgākais dabīgais estrogēns ar intracelulāru iedarbību.

*[Viss turpmāk norādītais teksts jādzēš no šā apakšpunkta]*

Estradiolam piemīt raksturīgā hormonālā ietekme reproduktīvajā periodā, kā arī raksturīgā ietekme uz ādu augstākā koncentrācijā. Aptuveni  $\geq 0,01$  % lokālā vai sistēmiskā koncentrācijā estradiols paplašina kapilārus un veicina vispārējo asinsriti. Estrogēni stimulē epitēlija šūnu proliferāciju dzimumorgānu apvidū un urīnceļos, kā arī palielina kolagēna sintēzi ādā.

Līdzīgi citiem steroīdiem hormoniem estradiols pēc sistēmiskas lietošanas iedarbojas tieši uz ģenētisko informāciju (DNS) caur specifiskiem receptoriem. Tādējādi estradiols ietekmē transkripciju (RNS sintēzi) un līdz ar to stimulē specifisku proteīnu sintēzi. Turklāt estradiolam piemīt arī strauja negenomiska ietekme (signāla transdukcija).

[...]

### Prednizolons

*[Turpmāk norādītais teksts jāievieto šajā apakšpunktā. Esošais atbilstošais teksts ir attiecīgi jāmaina]*

Saskaņā ar pašlaik spēkā esošo lokāli lietojamo kortikosteroīdu standarta klasifikāciju, t. i., vāji (I), vidēji spēcīgi (II), spēcīgi (III) un ļoti spēcīgi (IV) kortikosteroīdi, prednizolons – dabīgam hidrokortizonam (=kortizolam) ļoti radniecīga viela, pieder pie pirmās grupas. Tādējādi prednizolons ir īpaši piemērots iekaisīgu dermatozu ārstēšanai problemātiskos apvidos, jo tam piemīt vājas pretiekaisuma, pretaerģijas un pretniezes īpašības.

## **5.2. apakšpunkts. Farmakokinētiskās īpašības**

### Estradiols

*[Turpmāk norādītais teksts jāievieto šajā apakšpunktā. Esošais atbilstošais teksts ir attiecīgi jāmaina]*

Pētījumi par estradiola uzsūkšanos caur ādu sievietēm ārējo dzimumorgānu apvidū no [piešķirtais nosaukums] nav veikti.

[...]

## II. Lietošanas instrukcija

*[Pašreizējā informācija par zālēm ir jāgroza (attiecīgi ievietojot, nomainot vai dzēšot tekstu), lai atspoguļotu turpmāk norādīto apstiprināto tekstu]*

### 1. KAS IR [piešķirtais nosaukums] UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

[Piešķirtais nosaukums] ir zāles, kas satur estradiolu un prednizolonu.

#### Terapeitiskās indikācijas (lietošanas jomas)

*[Indikācijas teksts ir jādzēš un tā vietā jāievieto turpmāk norādītais teksts]*

Sākotnējai īslaicīgai ārstībai akūtu, vieglu, iekaisīgu, dedzināšanas sajūtu un niezi izraisošu sieviešu ārējo dzimumorgānu apvidus ādas slimību ārstēšanai sievietēm pēc menopauzes, ja ir indicēta vājas darbības kortikosteroīdu un estradiola lietošana.

*[Turpmāk norādītais teksts ir jādzēš]*

[Piešķirtais nosaukums] krēmu lieto sievietēm atrofisku vulvas traucējumu ārstēšanai, ja tie ir saistāmi ar estrogēnu deficītu, un ārējo dzimumorgānu *lichen planus* (ilgstošs niezošs ādas bojājums) ārstēšanai.

### 2. PIRMS [piešķirtais nosaukums] LIETOŠANAS

#### Nelietojiet [piešķirtais nosaukums] šādos gadījumos:

*[Šajā apakšpunktā jābūt iekļautam tikai visam turpmāk norādītam tekstam]*

- ja Jums ir diagnosticēta alerģija (paaugstināta jutība) pret estradiolu, prednizolonu, cetilsteārilspirtu vai kādu citu [piešķirtais nosaukums] sastāvdaļu;
- ja Jums ir labdabīgs vai ļaundabīgs pret estrogēniem jutīgs audzējs, piemēram, dzemdes fibroīdi vai dzemdes vai dzemdes gļotādas vēzis vai arī aizdomas par to;
- ja Jums kādreiz ir bijuši pret estrogēniem jutīgi ļaundabīgi audzēji;
- ja Jums ir neizskaidrojama asiņošana no maksts;
- ja Jums ir neārstēta endometrija hiperplāzija (t. i., dzemdes gļotādas sabiezēšana);
- ja Jums ir baktēriju, sēnīšu vai vīrusu infekciju izraisītas ādas slimības ārējo dzimumorgānu apvidū.

#### Īpaša piesardzība, lietojot [piešķirtais nosaukums], nepieciešama šādos gadījumos

*[Turpmāk norādītais teksts jāievieto šajā apakšpunktā. Esošais atbilstošais teksts ir attiecīgi jāmaina]*

- Jūs drīkstat lietot [piešķirtais nosaukums] vienīgi medicīniskā uzraudzībā. Ja Jums rodas negaidīta asiņošana no dzimumorgāniem, Jums jāpārtrauc ārstēšanās ar [piešķirtais nosaukums] un jākonsultējas ar ārstu.
- ja Jums pašlaik ir vai ir bijusi endometrioze un ir veikta histerektomija (dzemdes izņemšanas operācija);
- lietojot [piešķirtais nosaukums] vienlaikus ar lateksa izstrādājumiem (piemēram, prezervatīviem, diafragmām). Šīs zāles satur neaktīvas sastāvdaļas (jo īpaši stearātus), kas var samazināt šo izstrādājumu funkcionalitāti, tādējādi padarot tos mazāk uzticamus.
- Jūs nedrīkstat lietot [piešķirtais nosaukums] tieši pirms dzimumakta vai kā slīdvielu.

*[Turpmāk norādītais teksts ir jādzēš]*

Ilgstošas lietošanas laikā Jums jāpievērš uzmanība iespējamai sistēmiskai ietekmei (kas skar visu organismu).

Piesardzības nolūkā [piešķirtais nosaukums] nedrīkst lietot bērniem vai pusaudžiem.

[...]

### **3. KA LIETOT [piešķirtais nosaukums]**

[...]

*[Turpmāk norādītais teksts jāievieto šajā apakšpunktā. Esošais atbilstošais teksts ir attiecīgi jāmaina]*

[Piešķirtais nosaukums] (aptuveni 1 cm ziedes) plānā kārtā vienreiz dienā ar pirkstiem uzklāj uz slimības skartajiem sieviešu ārējo dzimumorgānu ādas apvidiem un pēc tam maigi ierīvē. [Piešķirtais nosaukums] nedrīkst lietot intravagināli vai uz citām iekšējo dzimumorgānu daļām.

Maksimālā deva jālieto vienreiz dienā.

Vairumā gadījumu [piešķirtais nosaukums] lieto 2–3 nedēļas. Tā lietošana ilgāk par 4 nedēļām nav ieteicama.

*[Turpmāk norādītais teksts ir jādzēš]*

Ārsts lems, cik ilgi Jums jālieto krēms, un vai turpmāk ārstēšanai ir jālieto kortikosteroīdus nesaturošs lielas devas estradiola krēms vai krēms, kas nesatur aktīvās vielas.

*[Turpmāk norādītais teksts ir jāievieto]*

[Piešķirtais nosaukums] nedrīkst lietot bērniem vai pusaudžiem.

[...]

#### 4. IESPĒJAMAS BLAKUSPARĀDĪBAS

[...]

*[Turpmāk norādītais teksts ir jādzēš]*

Ilgstošas lietošanas (ilgāk par 4 nedēļām) gadījumā Jums jāpievērš uzmanība iespējamām sistēmiskām blakusparādībām (piemēram, sāpēm krūtīs) un ādas atrofijai.

[...]

*[Turpmāk norādītais teksts ir jāievieto]*

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

[\*For the printed material, please refer to the guidance of the annotated QRD template.]