

Приложение II

Научни заключения и основания за промяна на условията в разрешенията за употреба

Научни заключения

Пълно резюме на научната оценка на лекарствени продукти, съдържащи високи концентрации естрадиол, предназначени за локално приложение

През май 2012 г. Германия (BfArM) иска оценка на общото съотношение полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи високи концентрации естрадиол (E2), показани за локално приложение при лечението на вагинална атрофия (интравагинално и върху кожата на вулвата и влагалището). Германия изказва опасения, че тези съдържащи естрадиол продукти, които са показани само за локално приложение, демонстрират високи концентрации в кръвта при нанасяне, което се наблюдава само при продуктите, разрешени за системно приложение.

В тази процедура са оценени две групи продукти, включващи Linoladiol N (крем, естрадиол 0,01% w/w) и Linoladiol HN (крем, естрадиол 0,005% w/w и преднизолон 0,4% w/w). Linoladiol N и Linoladiol HN са разрешени чрез национални процедури в различни държави членки.

Лекарствени продукти, съдържащи естрадиол 0,01 % w/w, предназначени за локално приложение (Linoladiol N)

CHMP взе предвид всички налични данни относно фармакокинетиката (ФК), определянето на дозата, ефикасността и безопасността, включително ендометриалната безопасност, на продуктите за интравагинално приложение и/или приложение върху кожата на вулвата, съдържащи естрадиол, както и добре известните рискове на системната хормонозаместителна терапия (HRT) при одобреното терапевтично показание.

Основните проучвания в подкрепа на интравагиналното приложение са проучвания SCO 5109 и SCO 5174.

Проучване SCO 5109, представляващо експлоративно, едноцентрово, проведено в един период проучване на естрадиол има за цел да определи бионаличността на естрадиол от Linoladiol N при 16 здрави жени след менопаузата на възраст между 45 и 70 години. Основната цел на проучването е да се оцени степента на експозиция към естрадиол след приложение на изследваната формула Linoladiol N.

Основните променливи са AUC_{0-36} и $C_{\max}$ на естрадиол, т.е. степента на експозиция е оценена като площ под кривата на концентрацията на естрадиол, коригираната спрямо изходното ниво, и максимална плазмена концентрация на естрадиол, коригирана спрямо изходното ниво.

Средните стойности на AUC_{0-36} (1285,2 pg/ml h) и $C_{\max}$ (103,5 pg/ml) указват системната експозиция към естрадиол от интравагиналния крем. Серумните концентрации на естрадиол са определени чрез следните основни резултати: AUC_{0-36} 900,8 pg/ml h, коригирана спрямо изходно ниво, $C_{\max}$ 92,2 pg/ml, коригирана спрямо изходно ниво. Коририганата средна $C_{\max}$ (92,2 pg/ml) възлиза на 89% от общата $C_{\max}$.

Върховата концентрация на естрадиол е достигната 6 часа след приложение (средно). Тридесет и шест часа след приложение концентрациите на естрадиол се връщат към концентрацията при изходно ниво преди прилагане на дозата при повечето пациенти. Средната серумна концентрация на естрадиол при изходно ниво е 11,3 pg/ml. Средната серумна концентрация на естрадиол в 36-я час, последната времева точка, в която са взети кръвни проби, е 10,7 pg/ml.

Проучване SCO 5174, представляващо рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, в успоредни групи проучване след разрешаването за употреба, изследва ефикасността и безопасността на Linoladiol N при лечение на 48 жени след менопаузата с вагинална атрофия, като основният изследван параметър е индекса на вагинално стареене (VMI). Допълнителните

изследвани параметри включват симптоми на вагинална атрофия и вагинално рН. По отношение на VMI Linoladiol N е статистически значително по-добър от плацебо (средна стойност на VMI в групата с Linoladiol N: 24,47% при изходно ниво, 64,23% в ден 31; в групата с плацебо: 32,01% при изходно ниво, 37,17% в ден 31).

В това проучване средните серумни концентрации на естрадиол при изходно ниво и в ден 31 (т.е. около 36 часа след приложение на изпитваната терапия в ден 29) са съответно 6,4 pg/ml и 15,1 pg/ml в групата с Linoladiol N и съответно 4,4 pg/ml и 6,2 pg/ml в групата с плацебо. Не са предадени проучвания относно приложение на Linoladiol N върху кожата на външната генитална област.

CHMP отбелязва, че данните относно фармакокинетиката показват, че естрадиол се абсорбира след вагинално приложение на Linoladiol N. Могат да се очакват системни ефекти, тъй като нивата на естрадиол нарастват над постменопаузалните нива, вариращи между 10-20 pg/ml.¹

Системните нива на естрадиол в тези две проучвания пораждат опасения. Въз основа на проучване SCO 5109 е заключено, че наблюдаваните серумни нива при приложение на естрадиол два пъти седмично, са сходни с тези, достигани при системна хормонозаместителна терапия (HRT). В допълнение в проучване SCO 5174 е наблюдавано, че около 36 часа след прилагане на Linoladiol N серумните концентрации на естрадиол не са се върнали към стойностите от изходно ниво.

Направено е сравнение на фармакокинетичните данни с други лекарствени продукти за локално приложение. CHMP отбелязва, че поддържащата доза, препоръчана за Linoladiol N, е около 8 пъти по-висока от поддържащата доза естрадиол 25 mcg вагинални таблетки и естрадиолов вагинален пръстен и 20 пъти по-висока от поддържащата доза естрадиол 10 mcg вагинални таблетки.

CHMP се съгласява с ПРУ, че интерес представлява не само дозата, но и абсорбцията и системната концентрация на естрадиол за локално приложение. Извършен е ретроспективен анализ на фармакокинетичните данни за естрадиол след вагинално приложение въз основа на няколко публикувани проучвания. От трите обсъдени сравнявани средства (вагинални таблетки 10 и 25 mcg и вагинален пръстен) вагиналните таблетки естрадиол 25 mcg се свързват с най-висока системна експозиция към естрадиол и те са сравнени с Linoladiol N. След една доза вагинални таблетки естрадиол 25 mcg, C_{max} без корекция спрямо изходно ниво е 206 pmol/l, а средната стойност $C_{average}$ без корекция спрямо изходно ниво през първите 24 часа е 86 pmol/l въз основа на проучвания, проведени от Notelovitz (2002) и Nilsson и Heimer (1992). За сравнение след една доза Linoladiol N C_{max} без корекция спрямо изходно ниво е 393 pmol/l, средната стойност $C_{average}$ без корекция спрямо изходно ниво през първите 24 часа е 178 pmol/l (Lauritzen, 1992; Göres, 1995 and Mazur, 2003).

Като се вземат предвид стойностите, коригирани спрямо изходно ниво, C_{max} и $C_{average}$ през 24-часовия интервал след приложение на лекарството са съответно 175 pmol/l и 55 pmol/l за вагинални таблетки естрадиол 25 mcg и съответно 331 pmol/l и 120 pmol/l за Linoladiol N.

Въпреки ограниченията на ретроспективните сравнения с други лекарствени продукти за локално приложение, може да се заключи, че експозицията към естрадиол след приложение на Linoladiol N е значително по-висока, отколкото след приложение на други продукти с по-ниски дози естрадиол, предназначени за локална интравагинална терапия. Седмичната експозиция е по-висока при Linoladiol N, отколкото при други продукти, и поражда опасения за безопасността, по-конкретно във връзка с потенциала за дългосрочна системна експозиция в обичайната клинична практика. Фармакокинетиката на дозовия режим с Linoladiol N, приложен върху кожата на вулвата, не е

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

изследвана и поради това CHMP счита, че показанието трябва да се ограничи само до вагинално лечение (а не върху кожата на вулвата) след неуспех на лечението с по-ниска доза естроген и продължителността на лечение да се ограничи до четири седмици. В точката относно дозировката трябва да се включи ясна информация.

CHMP отбелязва, че наличните данни относно безопасността на Linoladiol са ограничени и не е налична проспективна оценка на безопасността, по-конкретно на ендометриалната безопасност. По отношение на данните за лекарствена безопасност са докладвани 11 случая, включително спонтанни съобщения и случаи от литературата. Въпреки това не могат да се направят заключения относно ендометриалната безопасност въз основа на данните след разрешаването за употреба поради малкия общ брой докладвани случаи за Linoladiol N и ненадеждното съобщаване на случаите, свързани с ендометриални събития. В допълнение към опасенията относно ендометриалната безопасност известните рискове при продуктите за системно приложение, съдържащи естроген, предназначени за HRT, са рак на гърдата, рак на яйчниците, венозна тромбоемболия, исхемичен инсулт. Поради това CHMP счита, че като се вземат предвид потенциалните рискове, свързани с всички HRT терапии, в съответната част на информацията за продукта трябва да се включи информацията относно контрола и подходящи предупреждения за напр. ендометриална хиперплазия и карцином, рак на гърдата и яйчниците.

В допълнение ограничението на употребата на тези продукти до 4 седмици е обосновано от понастоящем наличните клинични данни. Въпреки това поради липсата на конкретни доклади за безопасността до днешна дата и известната липса на чувствителност на спонтанните съобщения, следва се очакват само добре известните рискове от системната HRT. Ограничаването на показанието само до интравагинално приложение (а не върху кожата на вулвата) след неуспешно лечение с по-ниски дози естроген, както и ограничаването на продължителността на лечение, отразяват по-добре наличните научни и клинични данни и настоящите клинични знания относно употребата на съдържащи естрадиол продукти за локално приложение и Linoladiol N.

Лекарствени продукти, съдържащи естрадиол 0,005 % w/w/преднизолон 0,4 % w/w, предназначени за локално приложение (Linoladiol N)

CHMP взе предвид и наличните данни за Linoladiol HN, които се ограничават основно до данни след разрешаването за употреба. Не са предадени клинични изпитвания, изследващи ФК/абсорбцията на естрадиол и преднизолон, определянето на дозата и ефикасността на Linoladiol HN при одобрените терапевтични показания.

Linoladiol HN съдържа естрадиол и преднизолон и може да се очаква противовъзпалително действие на преднизолон върху възпалена кожа. Освен това поради съдържанието на кортикостероида преднизолон, употребата на Linoladiol HN се препоръчва само за краткосрочна терапия (до четири седмици). CHMP счита, че Linoladiol HN може да продължи да се използва за начално краткосрочно външно лечение на остри и леки кожни болести на външната генитална област, предизвикващи възпаление, парене и сърбеж, при жени, за които са показани кортикостероиди със слабо действие и естрадиол в ниски дози. В допълнение трябва ясно да се посочи популацията пациенти (жени след менопаузата), за които е предназначено лечението. Също така CHMP счита, че максималната продължителност на лечение трябва да продължава да е ограничена до четири седмици, като в точката относно дозировката трябва да се включи ясна информация, че не се препоръчва лечение по-дълго от четири седмици.

По отношение на употребата на Linoladiol HN за лечение на *lichen sclerosus genitalis* CHMP отбелязва, че съгласно настоящите клинични знания относно лечението на това заболяване,

естрадиол не представлява терапевтична възможност. По тази причина CHMP препоръчва премахване на това показание от информацията за продукта.

В допълнение въпреки че Linoladiol HN съдържа (наполовина) по-ниска концентрация на естроген в сравнение с Linoladiol N, CHMP счита, че информацията за продукта трябва все пак да включва подходящи предупреждения във връзка с рисковете от хормонозаместителната терапия. Изисква се клинично наблюдение и внимание при напр. пациенти с история на злокачествени, зависещи от естрогена тумори или тумори на матката. Необходимо е да се внимава за възможни системни нежелани реакции и атрофия на кожата. Продължителната употреба не се препоръчва и като нежелани лекарствени реакции са отразени дразнене, свръхчувствителност и поява на петна по кожата. Също така съгласно настоящите научни знания в информацията за продукта са включени пояснения за естеството на активното вещество естрадиол като най-мощния естроген, потенциалните ефекти върху кожата и генетична информация.

Общо съотношение полза/риск

Комитетът заключава, че съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи естрадиол 0,01% w/w, предназначени за краткосрочно външно лечение на вагинална атрофия при пациенти след менопаузата, когато най-малко една терапия с естроген за локално приложение е била неуспешна, остава положително, при условие че в информацията за продукта се отразят одобрените ограничения, предупреждения и промени.

Комитетът заключава, че съотношението полза/риск на лекарствените продукти за локално приложение, съдържащи естрадиол 0,005 % w/w и преднизолон 0,4 % w/w, предназначени за начално краткосрочно външно лечение на остри и леки кожни болести на външната генитална област, предизвикващи възпаление, парене и сърбеж, при пациенти след менопаузата, за които са показани кортикостероиди със слабо действие и естрадиол в ниски дози, остава положително, при условие че в информацията за продукта се отразят одобрените ограничения, предупреждения и промени.

Процедура по преразглеждане

След приемане на становището и препоръките на CHMP на срещата на CHMP през декември 2013 г., от един от ПРУ е получено искане за повторна оценка само на лекарствения продукт Linoladiol N.

ПРУ се съгласява да ограничи максималната продължителност на лечение до четири седмици и пътищата на въвеждане само до интравагинално приложение, което е насочено към съображенията относно данните за дългосрочната експозиция и липсата на данни от проучвания за лечение на кожата на вулвата.

В основанията за преразглеждане на ПРУ има две основни точки на научни различия със становището на CHMP.

Първо, ПРУ не се съгласява с препоръчаното ограничение на показанието за Linoladiol N, а именно *„Лечение на вагинална атрофия, дължаща се на дефицит на естроген при жени след менопаузата, когато най-малко една терапия с по-ниска доза естроген за локално приложение е била неуспешна“*. ПРУ предпочита първоначалното показание *„Лечение на вагинална атрофия, дължаща се на дефицит на естроген при жени след менопаузата“*.

Второ, ПРУ не се съгласява с оценката на CHMP относно общия профил на продукта Linoladiol N. ПРУ твърди, че фармакокинетичният профил, системната експозиция и потенциалните рискове не

трябва да се оценяват във връзка със системната HRT, както и че локалното приложение на Linoladiol N не може да се сравнява със системната HRT терапия. По този начин те не приемат някои от измененията, предложени от CHMP за включване в информацията за продукта.

Заклученията на CHMP относно въпросите, повдигнати в основанията на ПРУ, са дадени по-долу.

CHMP извършва нова оценка на наличните данни за ефикасност във връзка със засегнатото показание. По-конкретно CHMP извършва повторна оценка на наличните данни за фармакокинетиката, както и на сравнението с наличните лечения, след консултация с международните ръководства.

Клиничните ръководства^{2,3} предлагат употребата на локални естрогени след липса на/незадоволително повлияване от нехормонални вагинални лубриканти/овлажнители и други нехормонални интервенции. В тези препоръки не се обръща конкретно внимание на продукти, съдържащи естрадиол във високи дози, като Linoladiol N. Авторите посочват, че при жени след менопаузата, които съобщават вагинални симптоми като единствено оплакване, тези симптоми могат безопасно и ефективно да се овладеят с терапия с нискодозов естроген, която редуцира рисковете, свързани с дългосрочната системна хормонална терапия.

По отношение на данните за ФК системните нива на естрадиол представляват интерес поради добре известни съображения за безопасността. По време на процедурата е направено сравнение на наличните ФК данни за Linoladiol N с други лекарствени продукти за локално приложение. В това сравнение са включени три други лекарствени продукта за интравагинално приложение: вагинални таблетки 10 mcg и 25 mcg и вагинален пръстен 2 mg. Въз основа на осигурените сравнения на стойностите на C_{max} и $C_{average}$ изглежда, че системната експозиция към естрадиол в стабилно състояние (два пъти седмично) е около 2,5-3 пъти по-висока за Linoladiol N в сравнение с таблетките 10 mcg и около 25% по-висока за крем Linoladiol N в сравнение с таблетките 25 mcg. Въпреки ограниченията, дължащи се на ретроспективните сравнения, може да се заключи, че системната експозиция към естрадиол, наблюдавана за Linoladiol N, е по-висока от тази за другите естрадиолови продукти, предназначени за локално вагинално приложение. Системните нива, наблюдавани за този продукт при приложение два пъти седмично, са сравними с тези, наблюдавани за продукти в средния диапазон на естрадиолови дози. Понастоящем не е известно дали приложението два пъти седмично (с висока системна експозиция към естроген, възникваща два пъти седмично) води до по-нисък риск от всекидневното приложение, което представлява важен, предизвикващ опасения въпрос.

Наличните фармакокинетични данни показват, че естрадиолът се абсорбира в организма след интравагинално приложение на Linoladiol N. Фармакокинетичните данни от проучване SCO 5174 указват, че концентрациите на естрадиол 6 часа след приложение (C_{max} 92,2 pg/ml) достигат върхови стойности много по-големи от препоръчителните постменопаузални нива и не се връщат до стойностите от изходно ниво 36 часа след приложение (които най-вероятно отразяват най-ниските нива). Наблюдава се също понижение на стойностите на ФСХ и ЛХ, което още веднъж отразява наличието на свързана системна експозиция.

Тъй като системната експозиция, наблюдавана за Linoladiol N, е много по-висока от тази, съобщена за други налични продукти за интравагинално приложение, съдържащи естрадиол, ограничаването на продължителността на лечение до четири седмици е счетено за подходяща мярка за намаляване на риска, като се имат предвид съществуващите съображения за

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

безопасността и несигурностите, свързани със системната експозиция към естрадиол от този продукт при целевата популация жени след менопаузата.

Системната експозиция не се изисква и не е препоръчителна при локална терапия и повдига вече известни опасения за безопасността, известни за системна HRT. Въз основа на по-високата доза и значителната системна експозиция към естрадиол, този продукт е сравним в по-голяма степен с продуктите за системна HRT от гледна точка на безопасността. Тъй като вагиналната атрофия, дължаща се на естрогенов дефицит, при жени след менопаузата, е хронично състояние, се очаква повторно възникване на признаци и симптоми, когато се преустанови локалната терапия с естроген. Не може да се изключи нарастване на свързания с естрогена риск при повторно приложение на продукта. По тази причина CHMP препоръчва приложението на лекарствените продукти да се ограничи само до 4 седмици (без многократно приложение), а при повторна поява на симптомите на вагинална атрофия да се обмислят алтернативни терапии с нехормонални продукти за локално приложение или с такива, съдържащи по-ниски дози естрадиол.

Комитетът приема довода на ПРУ, че въпреки, че настоящите клинични ръководства разграничават лечението с естроген за системно и локално приложение, а за това заболяване ясно се препоръчват локални терапии, в тях не се прави препоръка за разграничаване между отделните локални лечения. Следователно показанието за лечение от втора линия, както е предложено в първоначалното становище на CHMP, т.е. употреба на Linoladiol N след неуспех на локалната терапия с нискодозов естрадиол, макар и загатнато, не е изрично посочено в международните ръководства. Поради това Комитетът се съгласява, че показанието може да е *„Лечение на вагинална атрофия, дължаща се на дефицит на естроген при жени след менопаузата“* съгласно основанията на ПРУ, при условие че продължителността на приложение на тези лекарствени продукти е само 4 седмици (а не многократно приложение), както е посочено по-горе.

За да се наблегне на тази кратка продължителност на приложението CHMP изиска изтеглянето на опаковките от 100 g във всички държави членки на ЕС, където са разрешени тези продукти, тъй като тази голяма опаковка крем се счита за излишна съгласно новите препоръки за продължителността на употреба. В допълнение с цел допълнително минимизиране на потенциалните рискове за безопасността, от ПРУ се изисква да предостави подробен план, включващ точни кратки срокове за адаптиране на по-малката опаковка (25 g), така че в нея да се добави апликатор, и за изтегляне на опаковките от 35 g и 50 g във всички държави членки на ЕС, където те са понастоящем разрешени.

Обща оценка на съотношението полза/риск

Настоящите ръководства за лечение на вагинална атрофия препоръчват употребата на локални вагинални естрогени в ниска доза заедно с нехормонални лубриканти или овлажнители. Доказано е, че терапията с вагинални естрогени осигурява подобрене на признаците и симптомите на вагинална атрофия. Въз основа на съвкупността от наличните до момента данни за ефикасността и безопасността на лекарствените продукти, съдържащи естрадиол 0,01% w/w, CHMP потвърждава, че съотношението полза/риск е отрицателно и поради това то остава положително, при условие че в информацията за продукта се внесат одобрените ограничения, предупреждения и промени и се предприемат одобрените мерки за минимизиране на риска.

Основания за промяна на условията в разрешенията за употреба

Като се има предвид, че

- Комитетът обмисли процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО относно лекарствените продукти, съдържащи естрадиол 0,01% w/w, предназначени за локално приложение, както и относно комбиниранияте продукти с фиксирана доза, съдържащи естрадиол 0,005 % w/w и преднизолон 0,4 % w/w, предназначени за локално приложение.
- Комитетът взе предвид всички налични данни от клинични проучвания, фармакоепидемиологични проучвания, публикуваната литература, опита след разрешаването за употреба, включително отговорите, подадени от притежателите на разрешения за употреба (ПРУ) в писмен вид и при устните обяснения, относно ефикасността и безопасността на тези лекарствени продукти за локално приложение.
- За лекарствените продукти, съдържащи естрадиол 0,01% w/w, предназначени за локално приложение, Комитетът счита, че с оглед на наличните в момента данни съотношението полза/риск е благоприятно за понастоящем одобреното показание, при условие че в информацията за продукта се внесат одобрените ограничения, предупреждения и промени и се предприемат одобрените допълнителни мерки за минимизиране на риска. По-конкретно лечението е показано за вагинална атрофия при жени след менопаузата, продължителността на лечение трябва да се ограничи до четири седмици и продуктът трябва да е предназначен само за интравагинално приложение. В допълнение са актуализирани противопоказанията и предупрежденията, за да се вземат предвид международните ръководства и настоящите клинични знания относно безопасността на системната HRT, особено що се отнася до тромбоемболия, рак на гърдата и ендометриума, а също и известната липса на чувствителност на спонтанните съобщения за нежелани събития.
- За да гарантира, че лекарствените продукти, съдържащи естрадиол 0,01% w/w, предназначени за локално приложение, не се използват за периоди по-дълги от 4 седмици, Комитетът постановява да се изтеглят опаковките от 100 g във всички държави членки на ЕС, където са разрешени продуктите. В допълнение от ПРУ се изисква да предостави подробен план, включващ точни кратки срокове за адаптиране на по-малката опаковка (25 g) и за изтегляне на опаковките от 35 g и 50 g във всички държави членки на ЕС, където те са понастоящем разрешени.
- За лекарствените продукти, съдържащи естрадиол 0,005 % w/w и преднизолон 0,4 % w/w, предназначени за локално приложение, Комитетът счита, че с оглед на наличните към момента данни за безопасността, тези продукти трябва да се използват за начално краткосрочно външно лечение на остри, леки, възпалителни кожни болести на външната генитална област при жени след менопаузата, за които са показани кортикостероиди и естрадиол със слабо действие. Предложени са ограничения, предупреждения и други промени в информацията за продукта, за да се отразят настоящите клинични знания за безопасността на HRT, особено що се отнася до тромбоемболия и рак на гърдите и ендометриума.
- Становището на Комитета е, че ползата не надвишава риска при показанието *lichen sclerosus genitalis* за лекарствените продукти, съдържащи естрадиол 0,005 % w/w и преднизолон 0,4 % w/w, съгласно настоящите клинични знания и поради това показанието трябва да се премахне.

Вследствие Комитетът заключава, че съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи естрадиол 0,01% w/w, предназначени за локално приложение, както и на лекарствените продукти, съдържащи естрадиол 0,005 % w/w и преднизолон 0,4 % w/w, предназначени за локално приложение, остава благоприятно, ако в условията на разрешенията за употреба се внесат изменения, състоящи се от ограничения, предупреждения и други промени в информацията за продуктите и се изпълнят одобрените мерки за минимизиране на риска, както е приложимо.