

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení léčivých přípravků obsahujících vysokou koncentraci estradiolu pro topické použití

V květnu 2012 požádalo Německo (BfArM) o vyhodnocení celkového poměru přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících vysokou koncentraci estradiolu (E2) indikovaných k topickému použití v léčbě vaginální atrofie (intravaginálně a na kůži vulvy a vaginu). Německo se obávalo, že tyto přípravky obsahující estradiol indikované pouze pro lokální použití vykazují po aplikaci vysokou koncentraci v krvi, která je pozorována jen u přípravků schválených k systémovému použití.

V rámci tohoto postupu byly hodnoceny dvě skupiny přípravků zastoupené přípravkem Linoladiol N (krém, 0,01 % hmotnostních estradiolu) a přípravkem Linoladiol HN (krém, 0,005 % hmotnostních estradiolu a 0,4 % hmotnostních prednisolonu). Linoladiol N a Linoladiol HN jsou schváleny v různých členských státech národními postupy.

Léčivé přípravky obsahující 0,01 % hmotnostních estradiolu pro topické použití (Linoladiol N)

Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) vzal v úvahu veškeré dostupné údaje o farmakokinetice, stanovení dávky, účinnosti a bezpečnosti, včetně bezpečnosti pro endometrium k přípravkům pro intravaginální podání a/nebo podání na kůži vulvy obsahujícím estradiol a rovněž dobře známá rizika systémové hormonální substituční léčby ve schválené terapeutické indikaci.

Hlavními studiemi na podporu intravaginální aplikace jsou studie SCO 5109 a SCO 5174.

Cílem studie SCO 5109, jednofázové výzkumné studie estradiolu provedené v jednom centru, bylo určit biologickou dostupnost estradiolu z přípravku Linoladiol N u 16 zdravých postmenopauzálních žen ve věku 45 až 70 let. Primárním cílem studie bylo odhadnout rozsah expozice estradiolu po aplikaci testované formy přípravku Linoladiol N.

Primárními proměnnými byly hodnoty AUC_{0-36} a $C_{\max}$ estradiolu, rozsah expozice byl tedy odhadnut jako plocha pod křivkou koncentrace estradiolu po úpravě na výchozí hodnotu a maximální koncentrace estradiolu v plazmě po úpravě na výchozí hodnotu.

Průměrná hodnota AUC_{0-36} (1 285,2 pg/ml·h) a hodnota $C_{\max}$ (103,5 pg/ml) ukazují na systémovou expozici estradiolu z intravaginálního krému. Byly stanoveny koncentrace estradiolu v séru s následujícími hlavními výslednými hodnotami: AUC_{0-36} po úpravě na výchozí hodnotu 900,8 pg/ml h, $C_{\max}$ po úpravě na výchozí hodnotu 92,2 pg/ml. Upravená hodnota $C_{\max}$ (92,2 pg/ml) odpovídala 89 % celkové hodnoty $C_{\max}$.

Vrcholné koncentrace estradiolu bylo dosaženo za 6 hodin po aplikaci (střední hodnota). Třicet šest hodin po aplikaci se koncentrace estradiolu u většiny pacientek vrátila k výchozím hodnotám před podáním. Průměrná výchozí koncentrace estradiolu v séru byla 11,3 pg/ml. Průměrná koncentrace estradiolu v séru po 36 hodinách, což je doba odběru posledního vzorku krve, byla 10,7 pg/ml.

Studie SCO 5174, randomizovaná dvojité zaslepená placebem kontrolovaná studie s paralelními skupinami po uvedení přípravku na trh, hodnotila účinnost a bezpečnost přípravku Linoladiol N při léčbě 48 postmenopauzálních žen s vaginální atrofií, přičemž primárním hodnoceným parametrem byl index vaginální maturace (VMI). Sekundární sledované parametry zahrnovaly příznaky vaginální atrofie a vaginální pH. Z hlediska indexu VMI byl Linoladiol N statisticky významně lepší než placebo (průměrný index VMI ve skupině s přípravkem Linoladiol N: při vstupu do studie 24,47 %, 31. den 64,23 %; ve skupině s placebem: při vstupu do studie 32,01 %, 31. den 37,17 %).

V této studii byly průměrné koncentrace estradiolu v séru při vstupu do studie a 31. den (tj. asi za 36 hodin po podání hodnoceného léčiva 29. den) ve skupině s přípravkem Linoladiol N 6,4 pg/ml, respektive 15,1 pg/ml a ve skupině s placebem 4,4 pg/ml, resp. 6,2 pg/ml.

Nebyly předloženy žádné studie s kožním použitím přípravku Linoladiol N v oblasti zevních genitálií.

Výbor CHMP uvedl, že farmakokinetické údaje prokázaly absorpci estradiolu po vaginální aplikaci přípravku Linoladiol N. Systémové účinky je možné očekávat, protože hladiny estradiolu se zvyšují nad postmenopauzální hladiny, které se pohybují v rozmezí 10–20 pg/ml.¹

Systémové hladiny estradiolu v těchto dvou studiích vyvolaly obavy. Na základě studie SCO 5109 vznikl závěr, že dvakrát týdně jsou pozorovány hladiny estradiolu v séru podobné hladinám dosahovaným při systémové hormonální substituční léčbě. Kromě toho bylo ve studii SCO 5174 zjištěno, že koncentrace estradiolu v séru se po 36 hodinách po podání přípravku Linoladiol N nevrátily na výchozí hladiny.

Bylo provedeno porovnání farmakokinetických údajů s jinými lokálně aplikovanými léčivými přípravky. Výbor CHMP uvedl, že udržovací dávka doporučená u přípravku Linoladiol N je asi 8krát vyšší než udržovací dávka ve vaginálních tabletách s obsahem 25 mikrogramů estradiolu a ve vaginálních kroužcích s estradiolem a 20krát vyšší než udržovací dávka ve vaginálních tabletách s obsahem 10 mikrogramů estradiolu.

Výbor CHMP souhlasil s držitelem rozhodnutí o registraci, že důležitá je nejen dávka, ale i absorpce a systémová koncentrace topicky podaného estradiolu. Byla provedena historická analýza farmakokinetických údajů estradiolu po vaginální aplikaci vycházející z několika publikovaných studií. Ze tří diskutovaných komparátorů (vaginální tablety s obsahem 10 a 25 mikrogramů a vaginální kroužek) byla nejvyšší systémová expozice estradiolu spojená s vaginálními tabletami s obsahem 25 mikrogramů estradiolu a tyto tablety byly porovnány s přípravkem Linoladiol N. Podle studií Notelovitz (2002) a Nilssona a Heimera (1992) bylo po jediné dávce vaginálních tablet s obsahem 25 mikrogramů estradiolu dosaženo hodnoty $C_{\max}$ nekorigované na výchozí hodnotu 206 pmol/l a hodnota $C_{\text{průměr}}$ nekorigovaná na výchozí hodnotu během prvních 24 hodin činila 86 pmol/l. V porovnání s tím po jediné dávce přípravku Linoladiol N činila hodnota $C_{\max}$ nekorigovaná na výchozí hodnotu 393 pmol/l a hodnota $C_{\text{průměr}}$ nekorigovaná na výchozí hodnotu v průběhu prvních 24 hodin činila 178 pmol/l (Lauritzen, 1992; Göres, 1995 a Mazur, 2003).

Při zohlednění korekce na výchozí hodnotu činily hodnoty $C_{\max}$, resp. $C_{\text{průměr}}$ v intervalu 24 h po podání 175 pmol/l, respektive 55 pmol/l u vaginálních tablet s obsahem 25 mikrogramů estradiolu a 331 pmol/l, resp. 120 pmol/l u přípravku Linoladiol N.

I přes veškerá omezení historických porovnání s jinými lokálně aplikovanými léčivými přípravky lze dojít k závěru, že expozice estradiolu po podání přípravku Linoladiol N je značně vyšší než po podání jiných přípravků s nízkou dávkou estradiolu pro topickou intravaginální léčbu. Týdenní expozice je u přípravku Linoladiol N vyšší než u jiných přípravků, což vyvolává obavy ohledně bezpečnosti, zejména z důvodu potenciální dlouhodobé systémové expozice v každodenní klinické praxi. Farmakokinetika dávkovacího režimu přípravku Linoladiol N podávaného na kůži vulvy nebyla hodnocena, a proto výbor CHMP dospěl k názoru, že indikace by měla být omezena pouze na vaginální léčbu (nikoliv na kůži vulvy) po selhání léčby s nižší dávkou estrogenu a doba trvání léčby by měla být omezena na 4 týdny. Tato informace by měla být jasně uvedena i v bodě týkajícím se dávkování.

Výbor CHMP uvedl, že dostupné údaje o bezpečnosti přípravku Linoladiol jsou omezené a není k dispozici žádné očekávané hodnocení bezpečnosti, zejména bezpečnosti pro endometrium. Pokud se

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

týká farmakovigilančních údajů, bylo hlášeno celkem 11 případů včetně spontánních hlášení a případů v literatuře. Na základě údajů po uvedení přípravku na trh nelze nicméně odvodit žádné závěry ohledně bezpečnosti pro endometrium vzhledem k nízkému celkovému počtu hlášených případů u přípravku Linoladiol N a zkreslujícím případům popisujícím endometriální příhody. Kromě obav ohledně bezpečnosti pro endometrium patří mezi známá rizika systémových přípravků pro hormonální substituční léčbu obsahujících estrogeny karcinom prsu, karcinom ovaria, žilní tromboembolie a ischemické cévní mozkové příhody. Výbor CHMP proto dospěl k názoru, že vzhledem k potenciálním rizikům spojeným se všemi druhy hormonální substituční léčby by měly příslušné body informací o přípravku obsahovat informace o nutnosti kontrol a příslušná upozornění, např. ohledně hyperplazie a karcinomu endometria a karcinomu prsu a ovaria.

Aktuálně dostupné klinické údaje jsou navíc důvodem omezení doby používání těchto přípravků na 4 týdny. Nicméně vzhledem k tomu, že dosud nebyly hlášeny žádné specifické případy týkající se bezpečnosti, a vzhledem ke známé nízké citlivosti spontánních hlášení je třeba očekávat pouze dobře známá rizika systémové hormonální substituční léčby. Omezení indikace pouze na intravaginální použití (nikoliv na kůži vulvy) po selhání léčby nižšími dávkami estrogenu spolu s omezením doby trvání léčby bude lépe odrážet dostupné vědecké a klinické údaje a současné klinické poznatky o používání topicky podávaných přípravků obsahujících estradiol a přípravku Linoladiol N.

Léčivé přípravky obsahující 0,005 % hmotnostních estradiolu a 0,4 % hmotnostních prednisolonu pro topické použití (Linoladiol HN)

Výbor CHMP zvážil také dostupné údaje pro přípravek Linoladiol HN, které byly omezeny převážně na údaje po uvedení přípravku na trh. Nebyly předloženy žádné klinické studie, které by hodnotily farmakokinetiku/absorpci estradiolu a prednisolonu, stanovení dávky a účinnost přípravku Linoladiol HN ve schválených terapeutických indikacích.

Přípravek Linoladiol HN obsahuje kromě estradiolu také prednisolon a lze očekávat protizánětlivý účinek prednisolonu na zanícenou kůži. Navíc z důvodu obsahu kortikosteroidu prednisolonu je používání přípravku Linoladiol HN doporučeno pouze v krátkodobé léčbě (do 4 týdnů). Výbor CHMP dospěl k názoru, že by přípravek Linoladiol HN mohl být nadále používán v počáteční krátkodobé zevní léčbě akutních mírných zánětlivých pálivých a svědivých onemocnění kůže v oblasti ženského zevního genitálu, u kterých jsou indikovány slabě působící kortikosteroidy a nízké dávky estradiolu. Dále je třeba jasně určit populaci pacientů, pro kterou je léčba určena (postmenopauzální ženy). Výbor CHMP dospěl také k názoru, že maximální doba trvání léčby by měla být i nadále omezena na 4 týdny a v bodu týkajícím se dávkování by měla být uvedena jasná informace, že léčba delší než 4 týdny se nedoporučuje.

Pokud se týká použití přípravku Linoladiol HN k léčbě *lichen sclerosus genitalis*, výbor CHMP uvedl, že podle současných klinických poznatků o léčbě tohoto stavu není estradiol terapeutickou možností. Výbor CHMP proto doporučil tuto indikaci z informací o přípravku odstranit.

Navíc, i když přípravek Linoladiol HN obsahuje nižší (poloviční) koncentraci estrogenu než přípravek Linoladiol N, výbor CHMP dospěl k názoru, že informace o přípravku by měly obsahovat odpovídající upozornění týkající se rizik hormonální substituční léčby. Předpokládá se klinické sledování a opatrnosti je třeba např. u pacientek po prodělaných maligních estrogen-dependentních nádorech nebo nádorech dělohy. Ostražitosti je potřeba z důvodu možných systémových nežádoucích účinků a atrofie kůže. Dlouhodobé používání se nedoporučuje a nežádoucí účinky zahrnují podráždění kůže, přecitlivělost a špinění. Do informací o přípravku bylo také v souladu se současnými vědeckými poznatky zařazeno objasnění povahy léčivé látky, estradiolu, jakožto nejsilnějšího estrogenu a jeho potenciálního účinku na kůži a genetickou informaci.

Celkový poměr přínosů a rizik

Výbor došel k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících 0,01 % hmotnostních estradiolu pro krátkodobou zevní léčbu vaginální atrofie u postmenopauzálních pacientek, u nichž selhala nejméně jedna léčba topickým estrogenem, je i nadále příznivý, pokud budou zavedena schválená omezení, upozornění a změny v informacích o přípravku.

Výbor dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících 0,005 % hmotnostních estradiolu a 0,4 % hmotnostních prednisolonu pro topické použití při počáteční krátkodobé zevní léčbě akutních mírných zánětlivých pálivých a svědivých kožních onemocnění v oblasti zevního ženského genitálu u postmenopauzálních pacientek, u nichž jsou indikovány slabě působící kortikosteroidy a nízké dávky estradiolu, je i nadále příznivý, pokud budou zavedena odsouhlasená omezení, upozornění a změny v informacích o přípravku.

Postup přezkoumání

Poté, co výbor CHMP na svém zasedání v prosinci 2013 přijal stanovisko a doporučení, byla od jednoho držitele rozhodnutí o registraci doručena žádost o přezkoumání pouze léčivého přípravku Linoladiol N.

Držitel rozhodnutí o registraci souhlasil s omezením maximální doby trvání léčby na 4 týdny a s omezením cesty podání pouze na intravaginální podání v důsledku obav vyplývajících z údajů o dlouhodobé expozici a chybějících údajů ze studií ohledně léčby kůže vulvy.

Ve svém zdůvodnění žádosti o přezkoumání držitel rozhodnutí o registraci uvedl dva hlavní vědecké body, ve kterých se stanoviskem výboru CHMP nesouhlasí.

V první řadě držitel rozhodnutí o registraci nesouhlasil s doporučeným omezením indikace přípravku Linoladiol N na „*léčbu vaginální atrofie způsobené deficitem estrogenů u postmenopauzálních žen, u nichž selhala nejméně jedna topická léčba nižší dávkou estrogenů*“. Držitel rozhodnutí o registraci upřednostňoval původní indikaci „*léčba vaginální atrofie způsobené deficitem estrogenů u postmenopauzálních žen*“.

Zadruhé držitel rozhodnutí o registraci nesouhlasil s posouzením celkového profilu přípravku Linoladiol N výborem CHMP. Namítal, že farmakokinetický profil, systémová expozice a potenciální rizika nemají být hodnocena v souvislosti se systémovou hormonální substituční léčbou a že topické použití přípravku Linoladiol N nelze porovnávat se systémovou hormonální substituční léčbou. Držitel rozhodnutí o registraci tedy nesouhlasil s některými úpravami, které výbor CHMP navrhl k zapracování do informací o přípravku.

Závěry výboru CHMP týkající se těchto bodů zmíněných ve zdůvodnění držitele rozhodnutí o registraci jsou uvedeny níže.

Výbor CHMP provedl nové hodnocení dostupných údajů o účinnosti v uvedené indikaci. Výbor CHMP znovu posoudil zejména dostupné farmakokinetické údaje a porovnání s existující léčbou s ohledem na mezinárodní standardy.

Klinické standardy^{2,3} navrhuji používat topické estrogény v případě chybějící/nedostatečné odpovědi na nehormonální vaginální lubrikanty / zvlhčující přípravky a další nehormonální zákroky. Přípravky s vysokou dávkou estradiolu, jako například Linoladiol N, nejsou v těchto doporučeních konkrétně zohledněny. Autoři tvrdí, že u postmenopauzálních žen, které uvádějí vaginální příznaky jako jedinou

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

obtíž, lze tyto příznaky bezpečně a účinně zvládnout léčbou s nízkou dávkou estrogenů, která snižuje rizika spojená s dlouhodobou systémovou hormonální léčbou.

Pokud se týká farmakokinetických údajů, z důvodu dobře známých obav ohledně bezpečnosti jsou systémové hladiny estradiolu důležité. Během postupu přezkoumání bylo provedeno porovnání dostupných farmakokinetických údajů přípravku Linoladiol N s jinými lokálně aplikovanými léčivými přípravky. Do tohoto porovnání byly zařazeny tři jiné intravaginálně aplikované léčivé přípravky: vaginální tablety 10 mikrogramů a 25 mikrogramů a vaginální kroužek 2 mg. Na základě předloženého porovnání hodnot $C_{\max}$ a $C_{\text{průměr}}$ u přípravku Linoladiol N se zdá, že u krému Linoladiol N je systémová expozice estradiolu v ustáleném stavu (dvakrát týdně) asi 2,5–3krát vyšší než u 10mikrogramových tablet a asi o 25 % vyšší než u 25mikrogramových tablet. I přes veškerá omezení daná historickým porovnáním lze uzavřít, že systémová expozice estradiolu pozorovaná u přípravku Linoladiol N je vyšší než u jiných přípravků s estradiolem určených k topickému vaginálnímu použití. Systémové hladiny zjištěné u tohoto přípravku při podávání dvakrát týdně jsou srovnatelné s hladinami zjištěnými u přípravků se středním rozmezím dávkování estradiolu. Zda se podávání dvakrát týdně (s vysokou systémovou expozicí estrogenu, ke které dochází dvakrát týdně) promítne do nižšího rizika než každodenní podávání, není v současné době známo a je to významným předmětem obav.

Dostupné farmakokinetické údaje dokládají, že estradiol je po intravaginální aplikaci přípravku Linoladiol N systémově absorbován. Farmakokinetické údaje ze studie SCO 5174 ukazují, že koncentrace estradiolu za 6 hodin po podání ($C_{\max}$ 92,2 pg/ml) dosahují vrcholu značně nad doporučenou postmenopauzální hladinou a za 36 hodin po podání se nevracejí na výchozí hladiny (pravděpodobně se jednalo o nejnižší hladiny). Bylo pozorováno rovněž snížení hladin folikuly stimulujícího hormonu (FSH) a luteinizačního hormonu (LH), což dále dokládá příslušnou systémovou expozici.

Vzhledem k tomu, že systémová expozice pozorovaná u přípravku Linoladiol N je mnohem vyšší než systémová expozice uváděná u jiných dostupných přípravků obsahujících estradiol pro intravaginální použití, je omezení doby trvání léčby na 4 týdny považováno za přiměřené opatření k minimalizaci rizik, a to na základě existujících obav ohledně bezpečnosti a panujících nejistot ohledně systémové expozice estradiolu ve spojení s tímto přípravkem u cílové populace postmenopauzálních žen.

Systémová expozice není u topické léčby žádoucí ani doporučena a vyvolává známé obavy ohledně bezpečnosti, které se objevují v souvislosti se systémovou hormonální substituční léčbou. Na základě vyšší dávky a značné systémové expozice estradiolu je tento přípravek z hlediska bezpečnosti ve větší míře srovnatelný s přípravky pro systémovou hormonální substituční léčbu. Vzhledem k tomu, že vaginální atrofie způsobená deficitem estrogenů u postmenopauzálních žen je chronické onemocnění, při vysazení topické léčby estrogeny se očekává recidiva projevů a příznaků. Nelze vyloučit zvýšení rizika souvisejícího s estrogeny při opakovaném použití tohoto přípravku. Z tohoto důvodu výbor CHPM doporučil omezit používání těchto léčivých přípravků pouze na 4 týdny (bez opakovaného používání) a v případě opakovaného výskytu příznaků vaginální atrofie doporučil zvážit jiné možnosti léčby, a to buď nehormonální léčbu, nebo topickou léčbu přípravky s nízkou dávkou estradiolu.

Výbor přijal argument držitele rozhodnutí o registraci, že ačkoli současné klinické standardy rozlišují mezi systémovou a topickou léčbou estrogenem a u tohoto stavu je jasně doporučena topická léčba, nepřinášejí doporučení ohledně pořadí přednostního použití různých způsobů topické léčby. Proto není indikace v druhé linii, jak byla navržena v původním stanovisku výboru CHMP, tj. používání přípravku Linoladiol N po selhání topické léčby s nízkou dávkou estradiolu, v mezinárodních standardech jednoznačně uvedena, ačkoliv byla zamýšlena. Výbor proto souhlasil, že by indikací mohla být „*léčba vaginální atrofie způsobené deficitem estrogenů u postmenopauzálních žen*“ podle zdůvodnění držitele rozhodnutí o registraci za předpokladu, že bude délka používání těchto léčivých přípravků omezena pouze na 4 týdny (bez opakovaného používání), jak je uvedeno výše.

Kvůli prosazení krátkodobého používání požadoval výbor CHMP stažení velikosti balení 100 g ve všech členských státech EU, kde jsou přípravky schváleny, protože toto velké balení krému je vzhledem k doporučené délce používání považováno za zbytečné. Dále z důvodu další minimalizace jakéhokoli potenciálního bezpečnostního rizika byli držitelé rozhodnutí požádáni o předložení podrobného plánu zahrnujícího přesný krátký časový harmonogram úpravy menší velikosti balení (25 g), ke kterému bude přidán aplikátor, a stažení velikostí balení 35 g a 50 g ve všech členských státech EU, kde jsou v současné době schváleny.

Celkové vyhodnocení přínosů a rizik

Současné terapeutické standardy pro vaginální atrofii doporučují používání nízkých dávek lokálních vaginálních estrogenů společně s nehormonálními lubrikanty nebo zvlhčujícími přípravky. Vaginální estrogení léčba prokázala, že vede ke zmírnění projevů a příznaků vaginální atrofie. Na základě všech dostupných údajů o bezpečnosti a účinnosti léčivých přípravků obsahujících 0,01 % hmotnostních estradiolu výbor CHMP potvrdil, že poměr přínosů a rizik zůstává i nadále příznivý, pokud budou zavedena odsouhlasená omezení, upozornění a změny v informacích o přípravku a opatření k minimalizaci rizik.

Zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Vzhledem k tomu, že:

- výbor zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES u léčivých přípravků obsahujících 0,01 % hmotnostních estradiolu pro topické použití i kombinovaných přípravků s fixní dávkou obsahujících 0,005 % hmotnostních estradiolu a 0,4 % hmotnostních prednisolonu pro topické použití;
- výbor přezkoumal veškeré dostupné údaje z klinických studií, farmakoepidemiologických studií, publikované literatury, zkušeností z období po uvedení přípravku na trh, včetně odpovědí předložených držiteli rozhodnutí o registraci písemně i při ústním vysvětlení, týkající se účinnosti a bezpečnosti těchto léčivých přípravků pro topické použití;
- u léčivých přípravků obsahujících 0,01 % hmotnostních estradiolu pro topické použití výbor zvážil, že vzhledem k aktuálně dostupným údajům je poměr přínosů a rizik u aktuálně registrované indikace příznivý, pokud budou zavedena odsouhlasená omezení, upozornění a další změny v informacích o přípravku a dodatečná opatření k minimalizaci rizik. Zejména platí, že léčba je určena pro postmenopauzální ženy s vaginální atrofií, doba trvání léčby má být omezena na 4 týdny a přípravek je určen pouze k intravaginálnímu podání. Kromě toho byly aktualizovány kontraindikace a upozornění tak, aby byly zohledněny mezinárodní standardy a současné klinické poznatky o bezpečnosti systémové hormonální substituční léčby, zejména z hlediska tromboembolie a karcinomu prsu a endometria, a rovněž známá nedostatečná citlivost u spontánně hlášených nežádoucích příhod;
- aby výbor zajistil, že léčivé přípravky obsahující 0,01 % hmotnostních estradiolu pro topické použití nebudou používány déle než 4 týdny, uložil stáhnout velikost balení 100 g ve všech členských státech EU, kde jsou přípravky registrovány. Držitelé rozhodnutí o registraci byli dále požádáni o poskytnutí podrobného plánu zahrnujícího přesný krátký časový harmonogram úpravy menší velikosti balení (25 g) a stažení velikostí balení 35 g a 50 g ve všech členských státech EU, kde jsou v současné době registrovány;

- u léčivých přípravků obsahujících 0,005 % hmotnostních estradiolu s 0,4 % hmotnostních prednisolonu pro topické použití dospěl výbor k názoru, že vzhledem k aktuálně dostupným údajům o bezpečnosti by tyto přípravky měly být používány k počáteční krátkodobé zevní léčbě akutních mírných zánětlivých onemocnění kůže v oblasti zevního genitálu u postmenopauzálních žen, u nichž jsou indikovány slabě působící kortikosteroidy a estradiol. Byla navržena omezení, upozornění a další změny v informacích o přípravku, odrážející současné klinické poznatky o bezpečnosti hormonální substituční léčby, zejména z hlediska tromboembolie a karcinomu prsu a endometria;
- výbor je toho názoru, že v souladu se současnými klinickými poznatky přínosy léčivých přípravků obsahujících 0,005 % hmotnostních estradiolu s 0,4 % hmotnostních prednisolonu v indikaci *lichen sclerosus genitalis* nepřevyšují jejich rizika, a proto by tato indikace měla být odstraněna.

Výbor proto dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících 0,01 % hmotnostních estradiolu pro topické použití léčivých přípravků obsahujících 0,005 % hmotnostních estradiolu a 0,4 % hmotnostních prednisolonu pro topické použití zůstává příznivý za podmínky provedení příslušných změn registrace zahrnujících omezení, upozornění a další změny v informacích o přípravku i odsouhlasená opatření k minimalizaci rizik.