

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af lægemidler indeholdende estradiol til topisk anvendelse

I maj 2012 anmodede Tyskland (BfArM) om en vurdering af det overordnede benefit/risk-forhold for lægemidler, som indeholder en høj koncentration af estradiol (E2) og er indiceret til topisk behandling af vaginal atrofi (intravaginalt og på huden af vulva og vagina). Tyskland fandt det betænkeligt, at disse produkter, der indeholder estradiol og udelukkende er indiceret til lokal anvendelse, ved påføring medfører en høj blodkoncentration, som kun ses med produkter, der er godkendt til systemisk anvendelse.

Ved proceduren vurderedes to grupper af produkter repræsenteret ved Linoladiol N (creme, 0,01 % vægtprocent estradiol), og Linoladiol HN (creme, 0,005 vægtprocent estradiol og 0,4 vægtprocent prednisolon). Linoladiol N og Linoladiol HN er via nationale procedurer godkendt i en række medlemsstater.

Lægemidler til topisk anvendelse indeholdende 0,01 vægtprocent estradiol (Linoladiol N)

CHMP tog hensyn til alle foreliggende data vedrørende farmakokinetik, dosisfastlæggelse, virkning og sikkerhed, herunder endometriel sikkerhed, for produkter indeholdende estradiol til intravaginal administration og/eller administration på huden af vulva, samt de kendte risici ved systemisk hormonsubstitutionsterapi til den godkendte terapeutiske indikation.

Hovedundersøgelserne til dokumentation af intravaginal påføring er SCO 5109 og SCO 5174.

I den indledende undersøgelse SCO 5109, der vedrørte estradiol og omfattede ét center og én periode, bestemtes biotilgængeligheden af estradiol fra Linoladiol N hos 16 raske postmenopausale kvinder i alderen 45 til 70 år. Undersøgelsens primære formål var at vurdere omfanget af eksponeringen for estradiol efter påføring af testformuleringen Linoladiol N.

De primære variable var AUC_{0-36} og $C_{\max}$ af estradiol, dvs. eksponeringens omfang blev beregnet som arealet under den baseline-justerede koncentrationskurve for estradiol og den baseline-justerede maksimale plasmakoncentration af estradiol.

Den gennemsnitlige AUC_{0-36} (1 285,2 pg/ml·h) og $C_{\max}$ (103,5 pg/ml) angiver den systemiske eksponering for estradiol fra den intravaginale creme. Bestemmelse af serumkoncentrationerne af estradiol gav følgende hovedresultater: baseline-justeret AUC_{0-36} 900,8 pg/ml h og baseline-justeret $C_{\max}$ 92,2 pg/ml. Den justerede gennemsnitlige $C_{\max}$ (92,2 pg/ml) svarede til 89 % af den totale $C_{\max}$.

Spidskoncentrationen af estradiol blev nået 6 timer efter påføring (medianværdi). 36 timer efter påføringen var koncentrationen hos størstedelen af forsøgspersonerne faldet til baseline-koncentrationen før dosering. Den gennemsnitlige baseline-koncentration af estradiol i serum var 11,3 pg/ml. Ved sidste blodprøve ved 36 timer var den gennemsnitlige serumkoncentration af estradiol 10,7 pg/ml.

I undersøgelse SCO 5174, en randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret post-marketingundersøgelse med parallelle grupper, undersøgte virkningen og sikkerheden af Linoladiol N til behandling af 48 postmenopausale kvinder med vaginal atrofi. Den primære testparameter var det vaginale modningsindeks (VMI). De sekundære testparametre var symptomer på vaginal atrofi og den vaginale pH-værdi. Hvad angår VMI var Linoladiol N statistisk signifikant overlegent i forhold til placebo (gennemsnitligt VMI for Linoladiol N-gruppen: ved baseline: 24,47 % og på dag 31: 64,23 %; placebogruppen: ved baseline: 32,01 % og på dag 31: 37,17 %).

I denne undersøgelse var den gennemsnitlige serumkoncentration af estradiol ved baseline og på dag 31 (dvs. ca. 36 timer efter administration af forsøgsmedicinen på dag 29) henholdsvis 6,4 pg/ml og 15,1 pg/ml i Linoladiol N-gruppen og henholdsvis 4,4 pg/ml og 6,2 pg/ml i placebogruppen.

Der blev ikke forelagt undersøgelser af kutan anvendelse af Linoladiol N på genitalia externa.

CHMP bemærkede, at de farmakokinetiske data viser, at estradiol absorberes efter vaginal påføring af Linoladiol N. Der kan forventes systemiske virkninger, da koncentrationen af estradiol øges i forhold til det postmenopausale niveau, som er 10-20 pg/ml¹.

Der var betænkelighed ved de systemiske koncentrationer af estradiol i disse to undersøgelser. Af undersøgelse SCO 5109 kan det konkluderes, at to ugentlige påføringer af estradiol medførte serumniveauer svarende til dem, der opnås ved systemisk hormonsubstitutionsterapi. Endvidere viste undersøgelse SCO 5174, at serumkoncentrationerne af estradiol ikke var vendt tilbage til baseline-niveauerne 36 timer efter administration af Linoladiol N.

De farmakokinetiske data blev sammenholdt med data fra andre lokalt påførte lægemidler. CHMP bemærkede, at den anbefalede vedligeholdelsesdosis for Linoladiol N er ca. 8 gange højere end vedligeholdelsesdosen for vaginaltabletter med 25 µg estradiol og vaginalring med estradiol, og 20 gange højere end vedligeholdelsesdosen af vaginaltabletter med 10 µg estradiol.

CHMP var enig med indehaveren af markedsføringstilladelsen i, at ikke kun dosis, men også absorption og systemiske koncentrationer af topisk administreret estradiol er af interesse. Der er udført en historisk analyse af farmakokinetiske data for estradiol efter vaginal påføring i en række publicerede undersøgelser. At de tre sammenligningspræparater (vaginaltabletter 10 og 25 µg og vaginalring) er vaginaltabletter med 25 µg estradiol forbundet med størst systemisk eksponering for estradiol og blev sammenlignet med Linoladiol N. Efter en enkelt dosis af vaginaltabletter med 25 µg estradiol var $C_{\max}$ uden baseline-korrektion 206 pmol/l, mens $C_{\text{gennemsnit}}$ uden baseline-korrektion i de første 24 timer var 86 pmol/l baseret på undersøgelser foretaget af Notelovitz (2002) og Nilsson og Heimer (1992). Til sammenligning var $C_{\max}$ uden baseline-korrektion efter en enkelt dosis Linoladiol N 393 pmol/l, mens $C_{\text{gennemsnit}}$ uden baseline-korrektion i de første 24 timer var 178 pmol/l, (Lauritzen, 1992; Göres, 1995 og Mazur, 2003).

Når der anvendes baseline-korrigerede værdier, var $C_{\max}$ og $C_{\text{gennemsnit}}$ i perioden 24 timer efter administration af lægemidlet henholdsvis 175 pmol/l og 55 pmol/l for vaginaltabletter med 25 µg estradiol, og henholdsvis 331 pmol/l og 120 pmol/l for Linoladiol N.

Trods eventuelle begrænsninger ved historiske sammenligninger med andre lokalt påførte lægemidler kan det konkluderes, at eksponeringen for estradiol efter administration af Linoladiol N er betydeligt højere end efter administration af andre produkter med lavere styrke til topisk intravaginal behandling. Den ugentlige eksponering er større med Linoladiol N end med andre produkter, hvilket giver anledning til sikkerhedsmæssig betænkelighed, navnlig i betragtning af potentialet for langvarig systemisk eksponering i daglig klinisk praksis. Farmakokinetikken af doseringsregimet for Linoladiol N administreret på huden af vulva blev ikke undersøgt, hvorfor CHMP fandt, at indikationen bør indskrænkes til vaginal behandling alene (og ikke på huden af vulva) efter behandlingssvigt af et præparat med lavere indhold af østrogen, og at behandlingsvarigheden bør begrænses til fire uger. Dette bør klart fremgå af afsnittet om dosering.

CHMP bemærkede, at de foreliggende data om sikkerheden af Linoladiol var begrænsede, og at der ikke forelå en prospektiv vurdering af sikkerheden, navnlig den endometrielle sikkerhed. Af lægemiddelovervågningsdata er der i alt 11 spontane indberetninger og tilfælde fra litteraturen. Data

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

efter markedsføring tillader dog ikke konklusioner om den endometrielle sikkerhed på grund af det lave samlede antal indberettede tilfælde for Linoladiol N og de konfunderede tilfælde med indberetninger af endometrielle hændelser. Foruden betænkelighederne ved den endometrielle sikkerhed er østrogenholdige produkter til hormonsubstitutionsbehandling behæftet med de kendte risici for brystcancer, ovariecancer, venøs tromboembolisme og iskæmisk apopleksi. CHMP fandt derfor, at det pågældende afsnit i produktinformationen bør indeholde oplysninger om opsyn og passende advarsler om f.eks. endometriehyperplasi og -karcinom samt bryst- og ovariecancer i betragtning af de potentielle risici ved al hormonsubstitutionsbehandling.

Foruden begrænsningen af anvendelsen til fire uger bygger anvendelsen af disse produkter på de foreliggende kliniske data. Da der imidlertid hidtil ikke har været specifikke sikkerhedsindberetninger, og i betragtning af den kendte manglende følsomhed af spontan indberetning, forventes kun de velkendte risici ved systemisk hormonsubstitutionsterapi. Begrænsning af indikationen til intravaginal anvendelse alene (og ikke på huden af vulva) efter behandlingssvigt af et præparat med lavere østrogenindhold samt begrænsning af behandlingsvarigheden vil bedre afspejle de foreliggende videnskabelige og kliniske data og den nuværende kliniske viden om anvendelse af topiske estradiolholdige produkter og Linoladiol N.

Lægemidler til topisk anvendelse indeholdende 0,005 vægtprocent estradiol / 0,4 vægtprocent prednisolon (Linoladiol HN)

CHMP tog desuden de foreliggende data for Linoladiol HN i betragtning, som hovedsagelig var begrænset til data efter markedsføring. Der er ikke forelagt kliniske undersøgelser af farmakokinetik/absorption af estradiol og prednisolon eller af dosisfastsættelse og virkning af Linoladiol HN til de godkendte terapeutiske indikationer.

Linoladiol HN indeholder både estradiol og prednisolon, og der kan forventes en antiinflammatorisk virkning af prednisolon på inflammeret hud. På grund af indholdet af kortikosteroidet prednisolon anbefales Linoladiol HN kun til korttidsbehandling (op til fire uger). CHMP fandt, at Linoladiol HN fortsat kan anvendes som indledende kortvarig ekstern behandling af akutte, lette hudsymptomer med inflammation, brænden og kløen på de kvindelige genitalia externa, hvor svagtvirkende kortikosteroider og lavdosis estradiol er indiceret. Desuden bør der indsættes en klar angivelse af den patientpopulation (postmenopausale kvinder), der tilsigtes behandlet. Derudover fandt CHMP, at den maksimale behandlingsvarighed fortsat bør være begrænset til fire uger, og at det i afsnittet om dosering klart bør angives, at behandling ud over 4 uger frarådes.

Vedrørende anvendelse af Linoladiol HN til behandling af *lichen sclerosus genitalis* bemærkede CHMP, at estradiol ikke er et behandlingsvalg ifølge den nuværende kliniske viden om sygdommen. CHMP anbefalede derfor, at denne indikation slettes fra produktinformationen.

Skønt Linoladiol HN indeholder en lavere koncentration af østrogen end Linoladiol N (halvt så stor), fandt CHMP desuden, at produktinformationen fortsat bør indeholde passende advarsler om risikoen ved hormonsubstitutionsterapi. Der forventes klinisk overvågning, og der bør udvises forsigtighed hos f.eks. patienter med maligne østrogenafhængige tumorer eller tumorer i livmoderen. Patienterne bør overvåges for mulige systemiske bivirkninger og hudatrofi. Langvarig anvendelse frarådes, og under bivirkninger er nævnt hudirritation, hypersensitivitet og pletblødning. Produktinformationen påpeger desuden, at det aktive stof, estradiol, er det mest potente østrogen, og nævner dets potentielle virkning på huden og arvematerialet i overensstemmelse med den nuværende videnskabelige viden.

Samlet vurdering af benefit/risk-forholdet

Udvalget konkluderede, at benefit/risk-forholdet fortsat er positivt for lægemidler indeholdende 0,01 vægtprocent estradiol til kortvarig ekstern behandling af vaginal atrofi hos postmenopausale patienter efter behandlingssvigt af mindst ét topisk østrogenpræparat, under forudsætning af de vedtagne begrænsninger, advarsler og ændringer af produktinformationen.

Udvalget konkluderede, at benefit/risk-forholdet fortsat er positivt for lægemidler indeholdende 0,005 vægtprocent estradiol og 0,4 vægtprocent prednisolon til indledende, kortvarig, ekstern behandling af akutte, lette hudsymptomer med inflammation, brænden og kløen på genitalia externa hos menopausale kvinder, hvor svagtvirkende kortikosteroider og lavdosis estradiol er indiceret, under forudsætning af de vedtagne begrænsninger, advarsler og ændringer af produktinformationen.

Forny et overvejelsesprocedure

Efter vedtagelsen af CHMP's udtalelse og anbefalinger på udvalgets møde i december 2013 blev der kun modtaget én anmodning om fornyet overvejelse alene for Linoladiol N fra en markedsføringstilladelsesindehaver.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen tilsluttede sig begrænsning af den maksimale behandlingsvarighed til fire uger og begrænsning til intravaginal administration, som imødekommer betænkelighederne ved langtidsseksponeringsdata og manglende undersøgelsesdata vedrørende behandling af huden på vulva.

To videnskabelige hovedpunkter i CHMP's udtalelse blev bestridt i markedsføringstilladelsesindehaverens begrundelse for fornyet overvejelse.

For det første var indehaveren af markedsføringstilladelsen uenig i den anbefalede begrænsning af indikationen for Linoladiol N til *“Behandling af vaginal atrofi forårsaget af østrogenmangel hos postmenopausale kvinder efter behandlingssvigt af mindst ét topisk østrogenpræparat med lavere styrke”*. Indehaveren af markedsføringstilladelsen foretrak den oprindelige indikation *“Behandling af vaginal atrofi forårsaget af østrogenmangel hos postmenopausale kvinder”*.

For det andet var indehaveren af markedsføringstilladelse uenig i CHMP's vurdering af den overordnede profil af Linoladiol N. Indehaveren af markedsføringstilladelsen hævdede, at den farmakokinetiske profil, den systemiske eksponering og de potentielle risici ikke bør vurderes i forhold til systemisk hormonsubstitutionsterapi, og at den topiske anvendelse af Linoladiol N ikke kan sammenlignes med systemisk hormonsubstitutionsterapi. Indehaveren var således uenig i nogle af de ændringer, som CHMP havde foreslået at foretage i produktinformationen.

Nedenfor følger CHMP's konklusioner til besvarelse af de punkter, der er rejst af indehaveren af markedsføringstilladelsen.

CHMP foretog en fornyet vurdering af de foreliggende data om virkning ved den pågældende indikation. Herunder foretog CHMP en fornyet vurdering af de foreliggende farmakokinetiske data og af sammenligningen med eksisterende behandlinger i henhold til de internationale retningslinjer.

Kliniske retningslinjer^{2,3} foreslår anvendelse af topiske østrogener efter manglende eller inadækvat respons på ikke-hormonale vaginale smøremidler/fugtighedscremer og andre ikke-hormonale interventioner. Højdos is estradiolprodukter såsom Linoladiol N er ikke behandlet specifikt i disse

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

anbefalinger. Forfatterne angiver, at disse symptomer hos postmenopausale kvinder, hvis eneste klage er vaginale symptomer, kan behandles sikkert og effektivt med lavdosis østrogenbehandling, hvilket nedsætter risiciene ved langvarig systemisk hormonbehandling.

Vedrørende farmakokinetiske data har de systemiske koncentrationer af estradiol interesse på grund af de velkendte sikkerhedsmæssige betænkeligheder. Under indbringelsesproceduren blev de foreliggende farmakokinetiske data for Linoladiol N sammenlignet med andre lægemidler til lokal påføring. I sammenligningen indgik tre andre intravaginalt påførte lægemidler: 10 µg og 25 µg vaginaltabletter samt 2 mg vaginalring. Af den forelagte sammenligning af $C_{\max}$ - og $C_{\text{gennemsnit}}$ -værdier for Linoladiol N fremgår det, at den systemiske eksponering for estradiol i steady state (to gange ugentligt) er 2,5-3 gange højere end med 10 µg tabletter og ca. 25 % højere for Linoladiol N creme end for 25 µg tabletter. Trods begrænsningerne ved historiske sammenligninger kan det konkluderes, at den iagttagne systemiske eksponering for estradiol med Linoladiol N er højere end med andre produkter, der indeholder estradiol og er bestemt til topisk vaginal anvendelse. De systemiske koncentrationer, der ses med dette produkt ved administration to gange ugentligt, er sammenlignelige med dem, der ses med produkter med mellemstor dosis af estradiol. Hvorvidt administration to gange om ugen (med deraf følgende høj systemisk østrogeneksponering to gange om ugen) er ensbetydende med lavere risiko end daglig administration, vides på nuværende tidspunkt ikke og er et vigtigt spørgsmål.

De foreliggende farmakokinetiske data viser, at estradiol absorberes systemisk efter intravaginal påføring af Linoladiol N. De farmakokinetiske data fra undersøgelse SCO 5174 viser, at de maksimale koncentrationer af estradiol 6 timer efter administration ($C_{\max}$ 92,2 pg/ml) er et godt stykke over de anbefalede postmenopausale koncentrationer og ikke var vendt tilbage til baseline-niveauerne 36 timer efter administrationen (fremgår sandsynligvis af niveauerne). Der blev også iagttaget et fald i FSH- og LH-niveauerne, hvilket yderligere bekræfter tilstedeværelse af systemiske virkninger.

Da den iagttagne systemiske eksponering med Linoladiol N er langt højere end den, der beskrives med andre estradiolholdige produkter til intravaginal anvendelse, anses indskrænkningen af behandlingsvarigheden til fire uger at være en passende risikominimeringsforanstaltning i betragtning af de eksisterende sikkerhedsmæssige betænkeligheder og de tilknyttede usikkerheder om den systemiske eksponering for estradiol med dette produkt hos målpopulationen af postmenopausale kvinder.

Da systemisk eksponering hverken er nødvendig eller ønskelig ved topisk behandling og medfører kendte sikkerhedsmæssige betænkeligheder, som ses ved systemisk hormonsubstitutionsterapi. På grund af den højere dosis og den betydelige systemiske eksponering for estradiol er dette produkt sikkerhedsmæssigt mere sammenligneligt med systemiske produkter til hormonsubstitutionsterapi. Da vaginal atrofi forårsaget af østrogenmangel hos postmenopausale kvinder er en kronisk tilstand, må der forventes recidiv af tegn og symptomer, når den topiske østrogenbehandling seponeres. Det kan ikke udelukkes, at der er øget østrogenrelateret risiko ved gentagen anvendelse af produktet. At denne grund anbefalede CHMP at begrænse anvendelsen af sådanne lægemidler til højst fire uger (uden gentagen anvendelse), og tilråder, at der ved eventuelt recidiv af vaginal atrofi overvejes behandling med enten ikkehormonelle eller lavdosis topiske estradiolholdige produkter.

Udvalget tilsluttede sig markedsføringstilladelsesindehaverens henvisning til, at selv om gældende kliniske retningslinjer skelner mellem systemisk og topisk østrogenbehandling og klart anbefaler topisk behandling af denne tilstand, anbefaler de ikke, hvilke af de forskellige topiske behandlinger der foretrækkes. En andetvalgsindikation, der foreslås i CHMP's oprindelige udtalelse, dvs. anvendelse af Linoladiol N efter svigt af topisk behandling med lavdosis estradiol, er, skønt tilsigtet, ikke udtrykkeligt angivet i de internationale retningslinjer. Udvalget tilsluttede sig derfor, at indikationen kan være *"Behandling af vaginal atrofi som følge af østrogenmangel hos postmenopausale kvinder"* i henhold til

markedsføringstilladelsesindehaverens begrundelse, forudsat at anvendelsen som nævnt begrænses til en varighed på 4 uger (ikke gentagen anvendelse).

For at gennemføre denne kortere behandlingsvarighed krævede CHMP, at pakningsstørrelsen 100 g trækkes tilbage i alle EU-medlemsstater, hvor produktet er godkendt, da denne store pakningsstørrelse af en creme anses for overflødig med de nye anbefalinger om behandlingsvarigheden. For yderligere at minimere enhver potentiel sikkerhedsrisiko er indehaverne af markedsføringstilladelse blevet anmodet om at forelægge en detaljeret plan, herunder nøjagtige korte frister, for tilpasning af den mindre pakningsstørrelse (25 g), vedlægning af en applikator i pakningen og tilbagetrækning af 35 g og 50 g pakningsstørrelserne i alle de i EU-medlemsstater, hvor de er godkendt.

Samlet vurdering af benefit/risk-forholdet

De nuværende retningslinjer for vaginal atrofi anbefaler lavdosis lokale vaginale østrogener sammen med ikke-hormonale smøremidler eller fugtighedscremer. Vaginal østrogenterapi er påvist at bedre tegn og symptomer på vaginal atrofi. På grundlag af samtlige foreliggende data om sikkerheden og virkningen af lægemidler indeholdende 0,01 vægtprocent estradiol fastholdt CHMP, at benefit/risk-forholdet er negativt, hvorfor det fortsat betragtes som positivt under forudsætning af de vedtagne begrænsninger, advarsler, ændringer af produktinformationen og risikominimeringsforanstaltninger

Begrundelse for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelserne

Ud fra følgende betragtninger:

- udvalget behandlede proceduren i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF for lægemidler indeholdende 0,01 vægtprocent estradiol til topisk anvendelse samt fastdosiskombinationer indeholdende 0,005 vægtprocent estradiol og 0,4 % prednisolon til topisk anvendelse,
- udvalget gennemgik alle foreliggende data fra kliniske undersøgelser, farmakoepidemiologiske undersøgelser, faglitteraturen, erfaringer efter markedsføring, herunder markedsføringstilladelsesindehavernes skriftlige besvarelser og mundtlige fremlæggelser, om virkningen og sikkerheden af disse lægemidler til topisk anvendelse,
- for lægemidler indeholdende 0,01 vægtprocent estradiol til topisk anvendelse fandt udvalget på baggrund af de foreliggende data, at benefit/risk-forholdet er positivt til den aktuelt godkendte indikation under forudsætning af de vedtagne begrænsninger, advarsler og andre ændringer i produktinformationen samt yderligere risikominimeringsforanstaltninger. Herunder er anvendelsen fastlagt til behandling af vaginal atrofi hos postmenopausale kvinder, behandlingsvarigheden er begrænset til fire uger, og produktet er udelukkende bestemt til intravaginal administration. Desuden er kontraindikationerne og advarslerne ført ajour under hensyntagen til de internationale retningslinjer og den nuværende kliniske viden om sikkerheden af systemisk hormonsubstitutionsterapi, navnlig vedrørende tromboembolisme og bryst- og endometriecancer samt den kendte manglende følsomhed af spontan indberetning af bivirkninger,
- for at sikre, at lægemidler indeholdende 0,01 vægtprocent estradiol til topisk anvendelse ikke anvendes i længere tid end 4 uger, krævede udvalget pakningsstørrelsen 100 g trukket tilbage i alle de EU-medlemsstater, hvor produkterne er godkendt. Indehaverne af markedsføringstilladelse er derudover blevet anmodet om at forelægge en detaljeret plan, herunder nøjagtige korte frister, for tilpasning af den mindre pakningsstørrelse (25 g) og

tilbagetrækning af 35 g og 50 g pakningsstørrelserne i alle de EU-medlemsstater, hvor de er godkendt,

- for lægemidler indeholdende 0,005 vægtprocent estradiol med 0,4 vægtprocent prednisolon til topisk anvendelse fandt udvalget, at disse produkter på baggrund af de foreliggende sikkerhedsdata bør anvendes til indledende kortvarig ekstern behandling af akutte, lette, hudsymptomer med inflammation, brænden og kløen på genitalia externa hos postmenopausale kvinder, hvor svagtvirkende kortikosteroider og lavdosis estradiol er indiceret. Der blev foreslået begrænsninger, advarsler og andre ændringer af produktinformationen i overensstemmelse med den nuværende kliniske viden om sikkerheden af hormonsubstitutionsterapi, navnlig vedrørende tromboembolisme og bryst- og endometrie-cancer,
- det er udvalgets opfattelse, at fordelene ikke opvejer risikoen ved indikationen *lichen sclerosus genitalis* for lægemidler indeholdende 0,005 vægtprocent estradiol med 0,4 vægtprocent prednisolon, hvorfor denne indikation bør slettes i overensstemmelse med den nuværende kliniske viden,

konkluderede udvalget, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende 0,01 vægtprocent estradiol til topisk anvendelse og lægemidler indeholdende 0,005 vægtprocent estradiol og 0,4 vægtprocent prednisolon til topisk anvendelse fortsat er positivt under forudsætning af, at betingelserne for markedsføringstilladelsen ændres med begrænsninger, advarsler og andre ændringer af produktinformationen samt risikominimeringsforanstaltninger.