

Anhang II

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Änderung
der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Arzneimitteln mit hoher Konzentration von Estradiol zur topischen Anwendung

Deutschland (BfArM) forderte im Mai 2012 die Bewertung des allgemeinen Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Arzneimitteln mit hoher Konzentration von Estradiol (E2) an, die für die topische Anwendung zur Behandlung von Scheidenatrophie (intravaginal oder auf der Haut von Vulva und Vagina) indiziert sind. Deutschland hatte Bedenken dahingehend, dass diese Estradiol enthaltende Präparate, die nur für die lokale Anwendung indiziert sind, nach der Applikation eine hohe Konzentration im Blut ergeben, was nur bei Präparaten vorkommt, die für die systemische Anwendung zugelassen sind.

In diesem Verfahren wurden zwei Gruppen von Präparaten beurteilt, die von Linoladiol N (Creme, 0,01 Gew.-% Estradiol) und Linoladiol HN (Creme, 0,005 Gew.-% Estradiol und 0,4 Gew.-% Prednisolon) repräsentiert wurden. Linoladiol N und Linoladiol HN sind über nationale Verfahren in verschiedenen Mitgliedstaaten zugelassen.

Arzneimittel mit 0,01 Gew.-% Estradiol zur topischen Anwendung (Linoladiol N)

Der CHMP berücksichtigte alle vorliegenden Daten zu Pharmakokinetik (PK), Dosisfindung, Wirksamkeit und Sicherheit, einschließlich der endometrialen Sicherheit, von Präparaten für die intravaginale Applikation und/oder die Applikation auf die Haut der Vulva, die Estradiol enthalten, sowie die hinreichend bekannten Risiken einer systemischen Hormonersatztherapie (HRT) in den zugelassenen Anwendungsgebieten.

Die Hauptstudien zur Stützung der intravaginalen Applikation sind die Studien SCO 5109 und SCO 5174.

In der explorativen, monozentrischen, einphasigen Studie SCO 5109 wurde die Bioverfügbarkeit von Estradiol aus Linoladiol N bei 16 gesunden postmenopausalen Frauen im Alter zwischen 45 und 70 Jahren bestimmt. Die primäre Zielsetzung der Studie war die Abschätzung des Grads der Estradiol-Exposition nach Applikation der Prüfformulierung Linoladiol N.

Die primären Variablen waren AUC_{0-36} und $C_{\delta_{max}}$ von Estradiol, d. h. der Grad der Exposition wurde als Fläche unter der Baseline-adjustierten Estradiolkonzentrationskurve und der Baseline-adjustierten maximalen Plasmakonzentration von Estradiol geschätzt.

Der *mittlere* Wert von AUC_{0-36} (1285,2 pg/ml·h) und C_{max} (103,5 pg/ml) weist auf eine systemische Exposition gegenüber dem Estradiol aus der intravaginalen Creme hin. Die Bestimmung der Estradiol-Serumkonzentrationen ergab die folgenden Hauptergebnisse: Baseline-adjustierte AUC_{0-36} von 900,8 pg/ml h, Baseline-adjustierte $C_{\delta_{max}}$ von 92,2 pg/ml. Die angepasste mittlere $C_{\delta_{max}}$ (92,2 pg/ml) entsprach 89 % der gesamten C_{max} .

Die Spitzenkonzentration von Estradiol war 6 Stunden nach der Applikation (Median) erreicht. Sechsenddreißig Stunden nach der Applikation waren die Estradiolkonzentrationen bei den meisten Probandinnen wieder auf die Anfangswerte (Baseline) vor Dosisgabe zurückgegangen. Der mittlere Baseline-Wert der Estradiol-Serumkonzentration betrug 11,3 pg/ml. Nach 36 Std., d. h. zum Zeitpunkt der letzten Entnahme von Blutproben, betrug die mittlere Estradiol-Serumkonzentration 10,7 pg/ml.

Studie SCO 5174, eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie nach der Zulassung, untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Linoladiol N bei der Behandlung von 48 postmenopausalen Frauen mit Scheidenatrophie. Der primäre Prüfparameter war der „Vaginal Maturation Index“ (VMI). Zu den sekundären Prüfparametern zählten Scheidenatrophie-Symptome und der pH-Wert in der Scheide. In Bezug auf den VMI war Linoladiol N gegenüber dem Placebo statistisch

signifikant überlegen (mittlerer VMI der mit Linoladiol N behandelten Gruppe: Ausgangswert 24,47 %, Wert an Tag 31 64,23 %; Placebogruppe: Ausgangswert 32,01 %, Wert an Tag 31 37,17 %).

In dieser Studie betragen die mittleren Estradiol-Serumkonzentrationen zu Beginn und an Tag 31 (d. h. etwa 36 Stunden nach Applikation des Studienmedikaments an Tag 29) 6,4 pg/ml bzw. 15,1 pg/ml bei den Anwenderinnen von Linoladiol N und 4,4 pg/ml bzw. 6,2 pg/ml in der Placebogruppe.

Es wurden keine Studien zur kutanen Anwendung von Linoladiol N im äußeren Genitalbereich vorgelegt.

Nach Ansicht des CHMP zeigen die pharmakokinetischen Daten, dass Estradiol nach vaginaler Applikation von Linoladiol N resorbiert wird. Da die Estradiolkonzentrationen die im Bereich von 10 bis 20 pg/ml liegenden postmenopausalen Konzentrationen überschreiten, sind systemische Auswirkungen zu erwarten.¹

Die systemischen Estradiolkonzentrationen in diesen beiden Studien warfen Bedenken auf. Auf der Grundlage der Studie SCO 5109 wurde der Schluss gezogen, dass zweimal wöchentlich ähnliche Estradiol-Serumkonzentrationen wie bei einer systemischen Hormonersatztherapie (HRT) gemessen werden. In der Studie SCO 5174 wurde darüber hinaus festgestellt, dass die Estradiol-Serumkonzentrationen etwa 36 Std. nach Applikation von Linoladiol N nicht auf den Ausgangswert zurückgegangen waren.

Es wurde ein Vergleich der pharmakokinetischen Daten mit denen anderer lokal applizierter Arzneimittel durchgeführt. Der CHMP stellte fest, dass die für Linoladiol N empfohlene Erhaltungsdosis etwa 8 Mal höher als die Erhaltungsdosis bei Vaginaltabletten mit 25 µg Estradiol und einem Estradiol-Scheidenring und 20 Mal höher als die Erhaltungsdosis bei Vaginaltabletten mit 10 µg Estradiol ist.

Der CHMP pflichtete dem Zulassungsinhaber bei, dass nicht nur die Dosis, sondern auch Resorption und systemische Konzentrationen von topisch appliziertem Estradiol von Interesse sind. Es wurde eine historische Analyse pharmakokinetischer Daten zu Estradiol nach vaginaler Applikation aus mehreren veröffentlichten Studien durchgeführt. Von den drei genannten Vergleichspräparaten (Vaginaltabletten mit 10 und 25 µg und Scheidenring) führen Vaginaltabletten mit 25 µg Estradiol zu der höchsten systemischen Estradiol-Exposition und wurden daher für den Vergleich mit Linoladiol N herangezogen. Den Studien von Notelovitz (2002) und Nilsson und Heimer (1992) zufolge betrug die C_{\max} ohne Baseline-Adjustierung nach einer Einzeldosis der Vaginaltabletten mit 25 µg Estradiol 206 pmol/l, während die $C_{\text{Durchschnitt}}$ ohne Baseline-Adjustierung in den ersten 24 Std. 86 pmol/l betrug. Zum Vergleich: Nach einer Einzeldosis von Linoladiol N betrug die C_{\max} ohne Baseline-Adjustierung 393 pmol/l und die $C_{\text{Durchschnitt}}$ ohne Baseline-Adjustierung in den ersten 24 Std. 178 pmol/l (Lauritzen, 1992; Göres, 1995 und Mazur, 2003).

Bei Berücksichtigung der Baseline-adjustierten Werte betragen die C_{\max} und die $C_{\text{Durchschnitt}}$ in dem 24-Stunden-Zeitraum nach der Applikation von Vaginaltabletten mit 25 µg Estradiol 175 pmol/l bzw. 55 pmol/l und nach Applikation von Linoladiol N 331 pmol/l bzw. 120 pmol/l.

Obwohl historische Vergleiche mit anderen lokal applizierten Arzneimitteln Beschränkungen unterliegen, kann der Schluss gezogen werden, dass die Estradiol-Exposition nach Applikation von Linoladiol N erheblich höher ist als nach Applikation von anderen, schwächer dosierten Estradiol-Präparaten für die topische intravaginale Therapie. Die wöchentliche Exposition ist bei Linoladiol N höher als bei anderen Präparaten, was Sicherheitsbedenken aufwirft, insbesondere in Bezug auf die Möglichkeit einer systemischen Langzeitexposition in der täglichen klinischen Praxis. Die Pharmakokinetik des Dosierungsschemas von Linoladiol N bei Applikation auf die Haut der Vulva wurde nicht untersucht.

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

Daher gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass das Anwendungsgebiet nur auf die vaginale Behandlung (d. h. nicht auf die Haut der Vulva) nach einem Behandlungsversagen mit schwächer dosiertem Östrogen und die Behandlungsdauer auf vier Wochen beschränkt werden sollten. Der Abschnitt zur Dosierung sollte diesbezüglich klare Angaben enthalten.

Nach Ansicht des CHMP sind die verfügbaren Daten zur Sicherheit von Linoladiol begrenzt und liegt keine prospektive Beurteilung der Sicherheit und insbesondere der endometrialen Sicherheit vor. Was die Pharmakovigilanzdaten anbelangt, so wurden insgesamt 11 Fälle gemeldet, darunter Spontanmeldungen und Literaturfälle. Aufgrund der geringen Zahl an gemeldeten Fällen zu Linoladiol N und der Beeinflussung durch gemeldete Fälle mit endometrialen Ereignissen können jedoch auf der Grundlage der Daten nach der Markteinführung keine Schlussfolgerungen bezüglich der endometrialen Sicherheit gezogen werden. Über die Bedenken hinsichtlich der endometrialen Sicherheit hinaus sind systemische, Östrogen enthaltende Präparate für die HRT mit bekannten Risiken für Mammakarzinom, Ovarialkarzinom, venöse Thromboembolie und ischämischen Schlaganfall verbunden. Nach Ansicht des CHMP müssen daher in Anbetracht der potenziellen Risiken in Verbindung mit jeder HRT-Behandlung in den jeweiligen Abschnitten der Produktinformation entsprechende Angaben zur Überwachung und angemessene Warnhinweise, z. B. zu endometrialer Hyperplasie und Endometrialkarzinom, Mammakarzinom und Ovarialkarzinom, enthalten sein.

Überdies wird die Beschränkung der Anwendung dieser Präparate auf 4 Wochen durch die derzeit vorliegenden klinischen Daten gerechtfertigt. Wegen der unspezifischen bislang erfolgten Sicherheitsmeldungen und der bekanntermaßen mangelnden Sensitivität von Spontanmeldungen sind jedoch nur die gut bekannten Risiken einer systemischen HRT zu erwarten. Die Einschränkung der Indikation auf die intravaginale Anwendung (und nicht auf die Haut der Vulva) nach einem Behandlungsversagen mit schwächer dosiertem Östrogen und die Begrenzung der Behandlungsdauer spiegeln die vorliegenden wissenschaftlichen und klinischen Daten und den aktuellen klinischen Wissensstand zur Anwendung von topisch applizierten, Estradiol enthaltenden Präparaten und von Linoladiol N in besserem Maß wider.

Arzneimittel mit 0,005 Gew.-% Estradiol/0,4 Gew.-% Prednisolon zur topischen Anwendung (Linoladiol HN)

Der CHMP prüfte auch die vorliegenden Daten für Linoladiol HN, die sich hauptsächlich auf Daten nach der Markteinführung beschränkten. Es wurden keine klinischen Studien zur PK/Resorption von Estradiol und Prednisolon oder zur Dosisfindung und Wirksamkeit von Linoladiol HN in den zugelassenen therapeutischen Anwendungsgebieten vorgelegt.

Linoladiol HN enthält sowohl Estradiol als auch Prednisolon, und es ist von einer entzündungshemmenden Wirkung des Prednisolons auf entzündete Haut auszugehen. Aufgrund des Gehalts des Kortikosteroids Prednisolon wird die Anwendung von Linoladiol HN nur für eine Kurzzeittherapie (bis zu vier Wochen) empfohlen. Der CHMP berücksichtigte, dass Linoladiol HN weiterhin bei der anfänglichen äußeren Kurzzeitbehandlung akuter, leichter, entzündlicher, brennender und juckender Hauterkrankungen des äußeren Genitalbereichs der Frau angewendet werden könne, bei denen schwach wirksame Kortikosteroide und schwach dosiertes Estradiol indiziert sind. Darüber hinaus sollten klare Angaben zu dem zu behandelnden Patientenkollektiv (postmenopausale Frauen) hinzugefügt werden. Darüber hinaus sollte die maximale Behandlungsdauer nach Auffassung des CHMP weiterhin auf vier Wochen beschränkt bleiben, und der Abschnitt zur Dosierung sollte klare Angaben darüber enthalten, dass eine Behandlung über vier Wochen hinaus nicht empfohlen wird.

Was die Anwendung von Linoladiol HN zur Behandlung von *Lichen sclerosus genitalis* anbelangt, stellte der CHMP fest, dass Estradiol nach derzeitigem klinischen Wissen über die Behandlung dieser

Erkrankung keine Behandlungsoption darstellt. Der CHMP empfahl daher, diese Indikation aus der Produktinformation zu entfernen.

Obwohl Linoladiol HN eine niedrigere Östrogenkonzentration (halb soviel) als Linoladiol N enthält, vertrat der CHMP darüber hinaus die Auffassung, dass die Produktinformation trotzdem angemessene Warnhinweise zu den Risiken einer Hormonersatztherapie enthalten sollte. Es wird eine klinische Überwachung erwartet, und es sollte mit Vorsicht vorgegangen werden, z. B. bei Patientinnen mit malignen östrogenabhängigen Tumoren oder Gebärmuttertumoren. Es ist auf mögliche systemische Nebenwirkungen und Hautatrophie zu achten. Von einer längeren Anwendung wird abgeraten, und als unerwünschte Wirkungen wurden Hautreizung, Überempfindlichkeit und Schmierblutung angegeben. Ferner enthielt die Produktinformation dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand entsprechende Angaben zum Wesen des Wirkstoffes Estradiol als stärkstes Östrogen und die potenziellen Auswirkungen auf die Haut und die Erbinformation.

Allgemeines Nutzen-Risiko-Verhältnis

Der Ausschuss gelangte zu dem Schluss dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln mit 0,01 Gew.-% Estradiol für die kurzzeitige äußere Behandlung von Scheidenatrophie bei postmenopausalen Patientinnen nach Scheitern mindestens einer topischen Östrogenbehandlung nach wie vor positiv ist, vorbehaltlich der vereinbarten Einschränkungen, Warnhinweise und Änderungen der Produktinformation.

Der Ausschuss gelangte zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln mit 0,005 Gew.-% Estradiol und 0,4 Gew.-% Prednisolon für die topische Anwendung zur anfänglichen äußeren Kurzzeitbehandlung akuter, leichter, entzündlicher, brennender und juckender Hauterkrankungen des äußeren Genitalbereichs bei postmenopausalen Patientinnen, bei denen schwach wirksame Kortikosteroide und schwach dosiertes Estradiol indiziert sind, weiterhin positiv ist, vorbehaltlich der Einschränkungen, Warnhinweise und vereinbarten Änderungen der Produktinformation.

Überprüfungsverfahren

Nach der Annahme des Gutachtens und der Empfehlungen des CHMP bei der CHMP-Sitzung im Dezember 2013 beantragte ein Zulassungsinhaber eine erneute Überprüfung nur des Arzneimittels Linoladiol N.

Der Zulassungsinhaber erklärte sich einverstanden, angesichts der Bedenken in Bezug auf die Daten zur Langzeitexposition und der fehlenden Studiendaten zur Frage der Behandlung der Haut der Vulva, die Höchstdauer der Behandlung auf vier Wochen zu begrenzen und die Art der Anwendung auf die intravaginale Applikation zu beschränken.

In seiner Begründung für die erneute Überprüfung nannte der Zulassungsinhaber zwei Hauptpunkte unterschiedlicher wissenschaftlicher Auffassung gegenüber dem Gutachten des CHMP.

Der Zulassungsinhaber widersprach in erster Linie der empfohlenen Einschränkung der Indikation *„Behandlung von Scheidenatrophie aufgrund von Östrogenmangel bei postmenopausalen Frauen nach Scheitern mindestens einer niedriger dosierten topischen Östrogenbehandlung“* für Linoladiol N. Der Zulassungsinhaber bevorzugte die ursprüngliche Indikation *„Behandlung von Scheidenatrophie aufgrund von Östrogenmangel bei postmenopausalen Frauen“*.

Zweitens stimmte der Zulassungsinhaber der Beurteilung des Gesamtprofils des Präparats Linoladiol N seitens des CHMP nicht zu. Er argumentierte, dass das pharmakokinetische Profil, die systemische Exposition und die potenziellen Risiken nicht in Bezug auf eine systemische HRT beurteilt werden

sollten und dass die topische Anwendung von Linoladiol N nicht mit einer systemischen HRT-Behandlung verglichen werden kann. Somit widersprach er einigen der vom CHMP zur Aufnahme in die Produktinformation vorgeschlagenen Änderungen.

Nachstehend sind die Schlussfolgerungen des CHMP zu diesen Punkten, die in der Begründung des Zulassungsinhabers genannt sind, aufgeführt.

Der CHMP nahm eine erneute Beurteilung der vorliegenden Wirksamkeitsdaten in der betreffenden Indikation vor. Insbesondere prüfte der CHMP noch einmal die verfügbaren pharmakokinetischen Daten sowie den Vergleich mit bestehenden Behandlungen unter Berücksichtigung der internationalen Leitlinien.

In den klinischen Leitlinien^{2,3} wird die Anwendung topischer Östrogene nach mangelndem/unzureichendem Ansprechen auf nicht-hormonelle vaginale Gleitmittel/Befeuchtungsmittel und andere nicht-hormonelle Interventionen vorgeschlagen. Arzneimittel mit hochdosiertem Estradiol wie Linoladiol N werden in diesen Empfehlungen nicht gesondert berücksichtigt. Die Verfasser stellen fest, dass bei postmenopausalen Frauen, die Vaginalsymptome als einzige Beschwerden angeben, diese Symptome sicher und wirksam mit einer niedrig dosierten Östrogentherapie behandelt werden können, was die Risiken in Verbindung mit einer systemischen Langzeithormontherapie reduziert.

Was die PK-Daten anbelangt, sind die systemischen Konzentrationen von Estradiol aufgrund gut bekannter Sicherheitsbedenken von Interesse. Bei dem Befassungsverfahren wurde ein Vergleich der für Linoladiol N verfügbaren pharmakokinetischen Daten mit denen anderer lokal applizierter Arzneimittel durchgeführt. Bei diesem Vergleich wurden drei andere intravaginal applizierte Arzneimittel berücksichtigt: Vaginaltabletten mit 10 µg und 25 µg und ein Vaginalring mit 2 mg. Ausgehend von dem vorgelegten Vergleich der C_{max} - und $C_{Durchschnitt}$ -Werte für Linoladiol N scheint es, dass die systemische Exposition gegenüber Estradiol im Fließgleichgewicht (zweimal wöchentlich) etwa 2,5 bis 3 Mal höher ist als bei den 10-µg-Tabletten und bei Linoladiol N Creme etwa 25 % höher ist als bei den 25-µg-Tabletten. Ungeachtet etwaiger Einschränkungen aufgrund historischer Vergleiche lässt sich der Schluss ziehen, dass die bei Anwendung von Linoladiol N festgestellte systemische Estradiol-Exposition höher ist als die bei anderen Estradiolpräparaten zur topischen Anwendung in der Scheide. Die bei zweimal wöchentlicher Applikation dieses Präparats gemessenen systemischen Werte sind vergleichbar mit denen von Produkten im mittleren Estradiol-Dosierungsbereich. Ob das Risiko bei zweimal wöchentlicher Applikation (mit zweimal wöchentlicher hoher systemischer Östrogen-Exposition) niedriger ist als bei täglicher Applikation, ist derzeit nicht bekannt, stellt aber einen wichtigen Punkt für Bedenken dar.

Die vorliegenden pharmakokinetischen Daten zeigen, dass Estradiol nach intravaginaler Applikation von Linoladiol N systemisch resorbiert wird. Aus den PK-Daten der Studie SCO 5174 geht ferner hervor, dass die Spitzenwerte der Estradiolkonzentrationen 6 Stunden nach der Applikation (C_{max} 92,2 pg/ml) die empfohlenen postmenopausalen Werte deutlich überschreitet und auch 36 Stunden nach der Applikation der Ausgangswert noch nicht wieder erreicht ist (wahrscheinliche Tal Spiegel). Es wurden auch geringere Konzentrationen von FSH und LH beobachtet, die ferner auf eine signifikante systemische Exposition hindeuten.

Da die bei Anwendung von Linoladiol N beobachtete systemische Exposition viel höher ist als bei anderen, für die intravaginale Anwendung erhältlichen, Estradiol enthaltenden Präparaten, wird die Beschränkung der Behandlungsdauer auf vier Wochen angesichts der bestehenden Sicherheitsbedenken und der diesbezüglichen Unsicherheiten hinsichtlich der systemischen Estradiol-

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

Exposition bei diesem Präparat in der Zielgruppe der postmenopausalen Frauen als eine angemessene Maßnahme zur Risikominimierung erachtet.

Eine systemische Exposition ist bei einer topischen Therapie weder notwendig noch ratsam und gibt Anlass zu bei einer systemischen HRT bekannten Sicherheitsbedenken. Mit Blick auf die Sicherheit ist dieses Präparat daher aufgrund der höheren Dosis und der erheblichen systemischen Estradiol-Exposition eher mit systemischen HRT-Präparaten vergleichbar. Da es sich bei der Scheidenatrophie bei postmenopausalen Frauen aufgrund des Östrogenmangels um eine chronische Erkrankung handelt, ist von einem erneuten Auftreten der Anzeichen und Symptome auszugehen, wenn eine topische Östrogentherapie wieder abgesetzt wird. Ein Anstieg des östrogenbedingten Risikos bei wiederholter Anwendung dieses Präparats ist nicht auszuschließen. Aus diesem Grund empfahl der CHMP, die Anwendung dieser Arzneimittel auf nur 4 Wochen zu begrenzen (keine Anwendungswiederholung), und empfahl ferner, bei erneutem Auftreten von Symptomen einer Scheidenatrophie entweder nicht hormonelle oder topische Arzneimittel mit schwächer dosiertem Estradiol in Betracht zu ziehen.

Der Ausschuss akzeptierte das Argument des Zulassungsinhabers, dass obwohl die aktuellen klinischen Leitlinien zwischen systemischen und topischen Östrogenbehandlungen unterscheiden und topische Behandlungen für diese Erkrankung eindeutig empfohlen werden, sie keine Empfehlung für ein Ranking der verschiedenen topischen Behandlungen aussprechen. Eine Zweitlinienindikation, wie im ursprünglichen CHMP-Gutachten vorgeschlagen, , d. h. die Anwendung von Linoladiol Nnach Scheitern einer niedrig dosierten topischen Estradiolbehandlung, ist zwar beabsichtigt, in den internationalen Leitlinien jedoch nicht explizit genannt. Der Ausschuss stimmte daher gemäß der Argumentation des Zulassungsinhabers zu, dass die Indikation „*Behandlung von Scheidenatrophie aufgrund von Östrogenmangel bei postmenopausalen Frauen*“ lauten sollte, vorbehaltlich einer Beschränkung der Anwendungsdauer dieser Arzneimittel auf lediglich 4 Wochen (ohne Anwendungswiederholung), wie vorstehend erwähnt.

Zur Durchsetzung dieser kurzen Anwendungsdauer verlangte der CHMP die Rücknahme der Packungsgrößen zu 100 g in allen EU-Mitgliedstaaten, in denen die Präparate zugelassen sind, da diese große Packungsgröße der Creme in Anbetracht der neuen Empfehlungen zur Anwendungsdauer als überflüssig erachtet wird. Zur weiteren Minimierung eines etwaigen potenziellen Sicherheitsrisikos wurden die Zulassungsinhaber ferner ersucht, einen detaillierten Plan mit genauen kurzen Fristen zur Ausstattung der kleineren Packungsgröße (25 g) mit einem Applikator sowie zum Rückruf der Packungsgrößen zu 35 g und 50 g in allen EU-Mitgliedstaaten, in denen die Präparate zugelassen sind, vorzulegen.

Allgemeine Nutzen-Risiko-Bewertung

Die aktuellen Behandlungsleitlinien für Scheidenatrophie empfehlen die Anwendung niedrig dosierter lokaler vaginaler Östrogene zusammen mit nicht-hormonellen Gleit- oder Befeuchtungsmitteln. Eine vaginale Östrogentherapie bewirkt nachweislich eine Verbesserung der Anzeichen und Symptome von Scheidenatrophie. Auf Grundlage der Gesamtheit der bislang verfügbaren Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Arzneimitteln mit 0,01 Gew.-% Estradiol bestätigte der CHMP , dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis vorbehaltlich der Einschränkungen, Warnhinweise, Änderungen in den Produktinformation und vereinbarten Risikominimierungsmaßnahmen weiterhin positiv ist.

Gründe für die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte das Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für die Arzneimittel mit 0,01 Gew.-% Estradiol zur topischen Anwendung sowie für Festdosiskombinationspräparate mit 0,005 Gew.-% Estradiol und 0,4 Gew.-% Prednisolon zur topischen Anwendung.
- Der Ausschuss prüfte alle verfügbaren Daten aus klinischen Studien, pharmakoepidemiologischen Studien, der veröffentlichten Literatur, den Erfahrungen nach der Markteinführung sowie die von den Zulassungsinhabern eingereichten schriftlichen Antworten und mündlich vorgetragene Erläuterungen zur Wirksamkeit und Sicherheit dieser Arzneimittel zur topischen Anwendung.
- Was die Arzneimittel mit 0,01 Gew.-% Estradiol zur topischen Anwendung anbelangt, ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis im aktuell zugelassenen Anwendungsgebiet in Anbetracht der derzeit verfügbaren Daten nach Ansicht des Ausschusses positiv, vorbehaltlich der Einschränkungen, Warnhinweise und sonstigen Änderungen an der Produktinformation sowie der weiteren vereinbarten Risikominimierungsmaßnahmen. Insbesondere wird die Behandlung auf Scheidenatrophie bei postmenopausalen Frauen angewendet, die Dauer der Behandlung sollte auf vier Wochen begrenzt werden, und das Präparat ist nur für die intravaginale Applikation bestimmt. Darüber hinaus wurden die Gegenanzeigen und Warnhinweise aktualisiert, um die internationalen Leitlinien und den derzeitigen klinischen Wissensstand zur Sicherheit einer systemischen HRT zu berücksichtigen, vor allem in Bezug auf Thromboembolie sowie Brust- und Endometrialkrebs, sowie die bekanntermaßen mangelnde Sensitivität von Spontanmeldungen von unerwünschten Ereignissen.
- Damit die Anwendung der Arzneimittel mit 0,01 Gew.-% Estradiol zur topischen Anwendung tatsächlich auf höchstens 4 Wochen begrenzt bleibt, erlegte der CHMP die Rücknahme der Packungsgröße zu 100 g in allen EU-Mitgliedstaaten auf, in denen die Präparate zugelassen sind. Die Zulassungsinhaber wurden ferner ersucht, einen detaillierten Plan mit genauen kurzen Fristen zur Anpassung der kleineren Packungsgröße (25 g) sowie zum Rückruf der Packungsgrößen zu 35 g und 50 g in allen EU-Mitgliedstaaten, in denen die Präparate derzeit zugelassen sind, vorzulegen.
- Was die Arzneimittel mit 0,005 Gew.-% Estradiol und 0,4 Gew.-% Prednisolon zur topischen Anwendung anbelangte, vertrat der Ausschuss die Meinung, dass diese Präparate in Anbetracht der derzeit verfügbaren Sicherheitsdaten für die anfängliche kurzzeitige äußere Behandlung von akuten, leichten, entzündlichen Hauterkrankungen des äußeren Genitalbereichs bei postmenopausalen Frauen angewendet werden sollten, bei denen schwach wirksame Kortikosteroide und Estradiol indiziert sind. Es wurden Einschränkungen, Warnhinweise und sonstige Änderungen an der Produktinformation vorgeschlagen, um den derzeitigen klinischen Wissensstand über die Sicherheit einer HRT, insbesondere zu Thromboembolie und Brust- und Endometrialkrebs, widerzuspiegeln.
- Der Ausschuss ist der Ansicht, dass nach dem derzeitigen klinischen Wissensstand der Nutzen von Arzneimitteln mit 0,005 Gew.-% Estradiol und 0,4 Gew.-% Prednisolon gegenüber dem Risiko in der Indikation *Lichen sclerosus genitalis* nicht überwiegt, sodass diese Indikation daher gestrichen werden sollte –

gelangte der Ausschuss folglich zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel mit 0,01 Gew.-% Estradiol zur topischen Anwendung sowie der Arzneimittel mit 0,005 Gew.-% Estradiol und 0,4 Gew.-% Prednisolon zur topischen Anwendung weiterhin positiv ist, vorbehaltlich der Änderungen der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen in der Form von Einschränkungen, Warnhinweisen und sonstigen Änderungen an der Produktinformation sowie der vereinbarten Risikominimierungsmaßnahmen, soweit zutreffend.