

Παράρτημα ΙΙ
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Στις 4 Απριλίου 2019, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή κίνησε διαδικασία δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, ζητώντας από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) να αξιολογήσει τις επιπτώσεις των προαναφερθεισών ανησυχιών στη σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν οιστραδιόλη (0,01 % κατά βάρος) και προορίζονται για τοπική χρήση και να εκδώσει σύσταση σχετικά με το εάν η(οι) άδεια(ες) κυκλοφορίας των εν λόγω προϊόντων θα πρέπει να διατηρηθεί(ούν), να τροποποιηθεί(ούν), να ανασταλεί(ούν) ή να ανακληθεί(ούν).

Η PRAC ενέκρινε τη σύσταση στις 16 Ιανουαρίου 2020, η οποία στη συνέχεια εξετάστηκε από τη CMDh σύμφωνα με το άρθρο 107ια της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC)

Το δραστικό συστατικό των εν λόγω προϊόντων είναι η συνθετική 17β-οιστραδιόλη, χημικά και βιολογικά πανομοιότυπη με την ενδογενή ανθρώπινη οιστραδιόλη, η οποία είναι υπεύθυνη για τα πρωτεύοντα και τα δευτερεύοντα χαρακτηριστικά του φύλου στο θήλυ φύλο. Μετά την κολπική εφαρμογή, η οιστραδιόλη απορροφάται από το κολπικό επιθήλιο όπου προκαλεί αύξηση του αριθμού των επιφανειακών και των ενδιάμεσων κυττάρων και μείωση του αριθμού των κυττάρων της βασικής στοιβάδας. Προορίζεται για την ανακούφιση των συμπτωμάτων της κολπικής ατροφίας ή του ουρογεννητικού συνδρόμου κατά την εμμηνόπαυση, το οποίο ορίζεται ως ένα σύνολο συμπτωμάτων και σημείων που σχετίζονται με μια μείωση των οιστρογόνων και των λοιπών στεροειδών ορμονών του φύλου, και περιλαμβάνει μεταβολές στα εξωτερικά/εσωτερικά χείλη του αιδοίου, την κλειτορίδα, τον πρόδρομο/την είσοδο του κόλπου, τον κόλπο, την ουρήθρα και την ουροδόχο κύστη.

Η εν λόγω επανεξέταση εκκινήθηκε σε συνέχεια δεδομένων που κατέδειξαν υψηλά επίπεδα οιστραδιόλης στο πλάσμα (συγκρίσιμα με τα επίπεδα οιστραδιόλης που προκύπτουν από προϊόντα που χρησιμοποιούνται για συστηματική θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, HRT), τα οποία υπερέβαιναν τις τιμές εύρους αναφοράς των μετεμμηνοπαισιακών επιπέδων οιστραδιόλης στον ορό που περιγράφονται στη βιβλιογραφία (από 10 έως και 50 pg/mL), μετά την κολπική χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν 100 μικρογραμμάρια οιστραδιόλης ανά γραμμάριο.

Στις 4 Απριλίου 2019, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή κίνησε διαδικασία παραπομπής δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, ζητώντας από την PRAC να αξιολογήσει τις επιπτώσεις των προαναφερθεισών ανησυχιών στη σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν οιστραδιόλη (0,01 % κατά βάρος) και προορίζονται για τοπική χρήση και να εκδώσει σύσταση σχετικά με το εάν οι σχετικές άδειες κυκλοφορίας θα πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να ανακληθούν.

Το πεδίο εφαρμογής της εν λόγω διαδικασίας περιορίζεται στα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν οιστραδιόλη (0,01 % κατά βάρος) και προορίζονται για τοπική χρήση (κρέμα, γαλάκτωμα).

Τα προϊόντα κυκλοφορούν στην Αυστρία, τη Βουλγαρία, την Κροατία, την Τσεχική Δημοκρατία, την Εσθονία, τη Γερμανία, την Ουγγαρία, τη Λετονία, τη Λιθουανία και τη Σλοβακία.

Στις 9 Δεκεμβρίου 2019, ένας ΚΑΚ (η εταιρεία Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel) υπέβαλε λεπτομερείς λόγους επανεξέτασης της σύστασης της PRAC αναφορικά με τα συμπεράσματα που συνήχθησαν σχετικά με τη φαρμακοκινητική μελέτη (μελέτη SCO 5109), τη δυνατότητα εφαρμογής των βασικών πληροφοριών προϊόντος των προϊόντων HRT στις πληροφορίες προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν οιστραδιόλη (0,01 % κατά βάρος) και προορίζονται για τοπική χρήση και την αναλογικότητα των μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου που συνέστησε η PRAC.

Βάσει όλων των διαθέσιμων δεδομένων και έχοντας αξιολογήσει προσεκτικά τους λόγους της επανεξέτασης, η PRAC διατήρησε τη θέση της ότι η συστηματική έκθεση σε επίπεδα οιστραδιόλης που υπερβαίνουν το φυσιολογικό μετεμμηνοπαυσιακό εύρος μετά από μια εφάπαξ χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν οιστραδιόλη (0,01 % κατά βάρος) και προορίζονται για τοπική χρήση εγείρει σοβαρές αμφιβολίες σχετικά με τους κινδύνους που θέτουν αυτά τα προϊόντα για την ασφάλεια, δεδομένου ότι, βάσει των διαθέσιμων δεδομένων, η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη συστηματική έκθεση στην οιστραδιόλη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Πράγματι, παρατηρήθηκε μια σημαντική αύξηση της συστηματικής οιστραδιόλης σε τιμές που υπερβαίνουν κατά πέντε φορές το ανώτερο όριο των μετεμμηνοπαυσιακών επιπέδων αναφοράς της οιστραδιόλης στον ορό των 10-20 pg/mL καθώς και μια αύξηση που υπερβαίνει το ανώτερο όριο αναφοράς των 50 pg/mL. Επιπροσθέτως, αυξημένες τιμές οιστραδιόλης που υπερβαίνουν τα εμμηνοπαυσιακά επίπεδα παρατηρούνται έως και 36 ώρες μετά τη χορήγηση.

Αν και τα διαθέσιμα δεδομένα είναι περιορισμένα, καθώς δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες εύρεσης δόσης ενώ έχει πραγματοποιηθεί μία μόνο ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη για την υποστήριξη της αποτελεσματικότητας σε περιορισμένη ομάδα ασθενών και με περιορισμένη διάρκεια χρήσης (4 εβδομάδες), η αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο για την εγκεκριμένη ένδειξη θεωρείται ότι έχει καταδειχθεί επαρκώς σε μια περίοδο θεραπείας διάρκειας 4 εβδομάδων.

Σε ό,τι αφορά την ασφάλεια, αν και η έκθεση μετά την κυκλοφορία στην αγορά είναι μεγάλη, δεν είναι δυνατόν να συναχθούν οριστικά συμπεράσματα σχετικά με το προφίλ ασφαλείας πέραν των 4 εβδομάδων, βάσει αποκλειστικά των εκθέσεων ασφαλείας για την αναφορά μεμονωμένων περιστατικών, λόγω και του μικρού αριθμού των αναφερόμενων περιστατικών.

Εντούτοις, αυτό δεν μπορεί να ερμηνευθεί ως διασφάλιση ότι δεν υπάρχει κίνδυνος. Δεδομένης της φύσης των εν λόγω προϊόντων (τοπική εφαρμογή) και του γεγονότος ότι κυκλοφορούν στην αγορά επί δεκαετίες, ένα σημαντικό επίπεδο ανεπαρκούς υποβολής αναφορών για τις ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ADR) είναι ενδεχομένως αναμενόμενο. Οι περισσότερες ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με οιστραδιόλη 0,01% κατά βάρος αναμένεται να είναι μεγαλύτερης ηλικίας και να πάσχουν από υποκείμενες νόσους, γεγονός που θα μπορούσε να καταστήσει την αναγνώριση ανεπιθύμητων ενεργειών ως δυνητικά σχετιζόμενων με την έκθεση στην οιστραδιόλη, καθώς και την αναφορά τους, λιγότερη πιθανή.

Περιστατικά αναφοράς συστηματικών ADR μετά την τοπική εφαρμογή της κρέμας οιστραδιόλης 0,01 % κατά βάρος έχουν εντοπιστεί στο σύστημα Eudravigilance.

Στα εν λόγω περιστατικά, σοβαρές αντιδράσεις αναφέρθηκαν κυρίως αναφορικά με κινδύνους που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με τη χρήση της οιστραδιόλης στη συστηματική HRT (καρκίνος του μαστού, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και πάχυνση του ενδομητρίου). Εντούτοις, στα περισσότερα από τα εν λόγω περιστατικά, χρησιμοποιείτο ταυτοχρόνως συστηματική HRT ενώ περιγραφόταν μακροχρόνια χρήση κρέμας οιστραδιόλης υψηλής συγκέντρωσης. Εντούτοις, μια δυνητική προσθετική επίδραση της κολπικής κρέμας οιστραδιόλης στους κινδύνους που σχετίζονται με την HRT δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Στην πλειονότητα όλων αυτών των αναφορών περιστατικών υπήρχαν αρκετοί συγχυτικοί παράγοντες και δεν μπορούν να αποκλειστούν συστηματικές ADR που σχετίζονται μόνο με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν 100 μικρογραμμάρια οιστραδιόλης ανά γραμμάριο και προορίζονται για ενδοκολπική χρήση. Ωστόσο, λόγω της γνωστής ανεπαρκούς υποβολής αναφορών ειδικά για τα προϊόντα τοπικής εφαρμογής, και δεδομένου του πληθυσμού-στόχου (μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με πολλές συγχωρηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές και παράγοντες κινδύνου), η απουσία αναφορών χωρίς συγχυτικούς παράγοντες δεν μπορεί να ερμηνευτεί ως απουσία κινδύνου. Επιπλέον, τα σήματα για συμβάντα ενδιαφέροντος, όπως καρκινώματα, είναι σε γενικές γραμμές δύσκολο να εντοπιστούν, ειδικά σε ένα περιορισμένο σύνολο δεδομένων. Παρότι δεν κατέστη δυνατό να εντοπιστούν νέες ανησυχίες για

την ασφάλεια από τα επί του παρόντος διαθέσιμα αναφερόμενα δεδομένα, δεδομένης της σπανιότητάς τους, δεν είναι δυνατό να συναχθούν συμπεράσματα σχετικά με την ασφάλεια των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν οιστραδιόλη 0,01 % κατά βάρος και προορίζονται για τοπική χρήση στο πλαίσιο μετά την κυκλοφορία στη αγορά.

Τα δεδομένα από τη βιβλιογραφία σχετικά με την ασφάλεια είναι επίσης εξαιρετικά σπάνια. Η μοναδική μελέτη (SCO 5174) στην οποία διαπιστώθηκαν 83 μη σοβαρές ADR σε 29 από τις 51 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία είχε διάρκεια θεραπείας 4 εβδομάδων μόνο. Επιπροσθέτως, η μακροχρόνια έκθεση σε φαρμακευτικά προϊόντα που προορίζονται για τοπική χρήση και περιέχουν οιστραδιόλη 0,01 % κατά βάρος δεν είναι καταγεγραμμένη. Οι υφιστάμενες μελέτες εστίασαν στην πλειονότητά τους σε προϊόντα οιστραδιόλης χαμηλής δόσης τα οποία εμφάνισαν διαφορετικά χαρακτηριστικά από τα προϊόντα οιστραδιόλης υψηλότερης δόσης. Συνολικά, παρότι από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δεν προέκυψε κάποια νέα ανησυχία για την ασφάλεια, εξακολουθεί να υπάρχει έλλειψη πληροφοριών για την ασφάλεια σε ό,τι αφορά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν οιστραδιόλη 0,01 % κατά βάρος και προορίζονται για τοπική χρήση, όταν χρησιμοποιούνται ως μακροχρόνια αγωγή.

Η PRAC διαβουλευτήκε με μια ad hoc ομάδα εμπειρογνομόνων που απαρτιζόταν από γυναικολόγους ιατρούς και εκπροσώπους ασθενών σχετικά με την κλινική χρήση των εν λόγω φαρμακευτικών προϊόντων καθώς και τη διάρκεια της χρήσης τους. Γενικά, οι εμπειρογνώμονες συμφώνησαν ότι η τοπική χρήση των προϊόντων που περιέχουν οιστραδιόλη σε υψηλές περιεκτικότητες για την αντιμετώπιση της κολπικής ατροφίας σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, εάν γίνει όντως χρήση τους, θεωρείται περιορισμένη θεραπευτική επιλογή δεύτερης γραμμής, με αβέβαια οφέλη και κινδύνους σε σύγκριση με τα προϊόντα τοπικής χρήσης χαμηλών δόσεων. Επιπροσθέτως, οι εμπειρογνώμονες ήταν της άποψης ότι η χρήση των εν λόγω παρασκευασμάτων υψηλών δόσεων για τοπική εφαρμογή θα πρέπει να περιορίζεται σε μια μέγιστη περίοδο διάρκειας 4 εβδομάδων, ειδικότερα λαμβανομένων υπόψη των επιπέδων συστηματικής έκθεσης που σημειώνονται και των πολύ περιορισμένων διαθέσιμων δεδομένων αναφορικά με το προφίλ ασφάλειας για πιο μακρόχρονη χρήση.

Με βάση τα ανωτέρω στοιχεία, και ιδίως τη σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη συστηματική έκθεση στην οιστραδιόλη (π.χ. κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, καρκίνου των ωοθηκών, καρκινώματος του ενδομητρίου), καθώς και το γεγονός ότι τα εν λόγω φαρμακευτικά προϊόντα προορίζονται να δρουν τοπικά αλλά και της προβλεπόμενης χρήσης τους (τοπική αντιμετώπιση συμπτωμάτων κολπικής ατροφίας λόγω έλλειψης οιστρογόνων), η PRAC διατήρησε τη θέση της ότι η χρήση των εν λόγω προϊόντων θα πρέπει να περιορίζεται σε μια εφάπαξ αγωγή διάρκειας έως και 4 εβδομάδων.

Εάν τα συμπτώματα εμμένουν πέραν των 4 εβδομάδων, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εναλλακτικών θεραπειών.

Η PRAC αξιολόγησε επίσης την επάρκεια των συσκευασιών των προϊόντων και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η συσκευασία των 25 γραμμαρίων είναι επαρκούς μεγέθους για τον κύκλο θεραπείας των 4 εβδομάδων. Συσκευασίες άνω των 25 γραμμαρίων θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε μακρύτερη χρήση του προϊόντος πέραν των 4 εβδομάδων και, κατά συνέπεια, τέτοιες συσκευασίες δεν θα πρέπει να εγκριθούν.

Η PRAC ζήτησε επίσης την επικαιροποίηση των πληροφοριών προϊόντος ώστε να ληφθεί υπόψη η τρέχουσα κλινική γνώση σχετικά με την ασφάλεια των οιστρογονικών προϊόντων που προορίζονται για κολπική εφαρμογή και για τα οποία η συστηματική έκθεση στα οιστρογόνα είναι υψηλότερη από το φυσιολογικό μετεμμηνοπαυσιακό εύρος, ειδικότερα αναφορικά με τους σχετιζόμενους κινδύνους όπως θρομβοεμβολικά συμβάντα και καρκίνο του μαστού και του ενδομητρίου. Οι πληροφορίες προϊόντος θα πρέπει να ακολουθούν τα στοιχεία των οιστρογονικών προϊόντων που προορίζονται για κολπική εφαρμογή και για τα οποία η συστηματική έκθεση στα οιστρογόνα είναι υψηλότερη από το φυσιολογικό μετεμμηνοπαυσιακό εύρος, σύμφωνα με τις βασικές πληροφορίες προϊόντος για τα προϊόντα της HRT.

Μια διάκριση στην παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ μεταξύ των ανεπιθύμητων συμβάντων που αναφέρονται για τα εν λόγω προϊόντα και των ανεπιθύμητων συμβάντων που παρατηρούνται ως επίδραση κατηγορίας στη θεραπεία HRT θεωρήθηκε επαρκώς σαφής στις πληροφορίες προϊόντος.

Προκειμένου να αυξηθεί η ευαισθητοποίηση των επαγγελματιών του τομέα της υγείας και των ασθενών αναφορικά με την περιορισμένη διάρκεια χρήσης των 4 εβδομάδων, η PRAC ζήτησε την εισαγωγή ενός προειδοποιητικού πλαισίου κειμένου στην εξωτερική και την εσωτερική συσκευασία των φαρμακευτικών προϊόντων. Επιπροσθέτως, θα πρέπει να εμφανίζεται επίσης η περιεκτικότητα των προϊόντων σε μικρογραμμάρια ανά γραμμάριο κρέμας/γαλακτώματος.

Συμφωνήθηκε επίσης η διαβίβαση άμεσης κοινοποίησης στους επαγγελματίες του τομέα της υγείας σε συνδυασμό με σχέδιο κοινοποίησης, που θα ενημερώνει τους εμπλεκόμενους επαγγελματίες του τομέα της υγείας σχετικά με τις νέες συστάσεις και τα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου.

Λόγοι για διατύπωση σύστασης από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC)

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) έλαβε υπόψη τη διαδικασία δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν οιστραδιόλη (0,01 % κατά βάρος) και προορίζονται για τοπική χρήση.
- Η PRAC επανεξέτασε το σύνολο των δεδομένων που υποβλήθηκαν αναφορικά με τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου εξαιτίας της συστηματικής απορρόφησης της οιστραδιόλης. Σε αυτά τα δεδομένα περιλαμβάνονται οι απαντήσεις που υποβλήθηκαν από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας, δεδομένα από δημοσιευμένη βιβλιογραφία, αυθόρμητες αναφορές, καθώς και η έκβαση της διαβούλευσης μιας ad hoc ομάδας εμπειρογνομόνων που απαρτιζόταν από γυναικολόγους ιατρούς και εκπροσώπους ασθενών. Η PRAC έλαβε επίσης υπόψη τους λόγους που υποβλήθηκαν από έναν ΚΑΚ (την εταιρεία Dr. August Wolff GmbH & Co. KG) ως βάση του αιτήματός του για επανεξέταση της σύστασης της PRAC.
- Η PRAC έκρινε ότι η αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν οιστραδιόλη (0,01 % κατά βάρος) και προορίζονται για τοπική χρήση έχει καταδειχθεί επαρκώς σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο σε μια περίοδο θεραπείας διάρκειας 4 εβδομάδων για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων κολπικής ατροφίας λόγω έλλειψης οιστρογόνων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.
- Λαμβανομένων υπόψη των επί του παρόντος διαθέσιμων δεδομένων, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, μετά την τοπική χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν οιστραδιόλη (0,01 % κατά βάρος) και προορίζονται για τοπική χρήση, υπάρχει συστηματική έκθεση που υπερβαίνει το φυσιολογικό μετεμμηνοπαυσιακό εύρος, η οποία αιτιολογεί τη λήψη μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου.
- Η PRAC επισήμανε ότι τα δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας για θεραπεία διάρκειας μεγαλύτερης των 4 εβδομάδων καθώς και για την επαναλαμβανόμενη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν οιστραδιόλη (0,01 % κατά βάρος) και προορίζονται για τοπική χρήση είτε δεν υπάρχουν διαθέσιμα είτε είναι εξαιρετικά περιορισμένα. Κατά συνέπεια, εν όψει των περιορισμένων δεδομένων, της συστηματικής έκθεσης στην οιστραδιόλη πέραν του φυσιολογικού μετεμμηνοπαυσιακού εύρους που ενέχουν τα εν λόγω προϊόντα και των κινδύνων που σχετίζονται με τη συστηματική έκθεση σε οιστρογόνα, τα εν λόγω προϊόντα θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο για μια εφάπαξ περίοδο θεραπείας μέγιστης διάρκειας έως και 4 εβδομάδων.

- Η PRAC κατέληξε επίσης στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος θα πρέπει να επικαιροποιηθούν ώστε να ληφθεί υπόψη η τρέχουσα κλινική γνώση σχετικά με την ασφάλεια των οιστρογονικών προϊόντων που προορίζονται για κολπική εφαρμογή και για τα οποία η συστηματική έκθεση στα οιστρογόνα είναι υψηλότερη από το φυσιολογικό μετεμμηνοπαυσιακό εύρος, ειδικότερα αναφορικά με τους κινδύνους θρομβοεμβολικών συμβάντων και καρκίνου του μαστού και του ενδομητρίου.
- Προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος παρατεταμένης ή επαναλαμβανόμενης χρήσης και να διασφαλιστεί η συμμόρφωση των ασθενών στη συνιστώμενη διάρκεια χρήσης, η συσκευασία του εγκεκριμένου φαρμακευτικού προϊόντος δεν θα πρέπει να υπερβαίνει το μέγιστο μέγεθος των 25 γραμμαρίων.
- Τέλος, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος θα πρέπει να επικαιροποιηθούν ώστε να αυξηθεί η ευαισθητοποίηση αναφορικά με την περιεκτικότητα αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων και τη μέγιστη διάρκεια της περιόδου θεραπείας. Επιπροσθέτως, συμφωνήθηκε η διαβίβαση άμεσης κοινοποίησης στους επαγγελματίες του τομέα της υγείας ώστε να επισημανθούν η περιορισμένη χρήση και οι προειδοποιήσεις, μαζί με τα χρονοδιαγράμματα για τη διανομή της.

Με βάση τα ανωτέρω, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα, λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα περιλαμβανομένων των λεπτομερών λόγων που υποβλήθηκαν από την εταιρεία Dr. August Wolff GmbH & Co. KG κατά τη διάρκεια της φάσης επανεξέτασης, ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν οιστραδιόλη (0,01 % κατά βάρος) και προορίζονται για τοπική χρήση παραμένει ευνοϊκή, υπό την επιφύλαξη των αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος και της λήψης των λοιπών μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου που περιγράφονται ανωτέρω.

Η θέση της CMDh

Αφού επανεξέτασε τη σύσταση της PRAC, η CMDh συμφώνησε με τα γενικά επιστημονικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους για τη διατύπωση της σύστασης.

Γενικό συμπέρασμα

Ως εκ τούτου, η CMDh κρίνει ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν οιστραδιόλη (0,01 % κατά βάρος) και προορίζονται για τοπική χρήση παραμένει ευνοϊκή, υπό την επιφύλαξη των τροποποιήσεων στις πληροφορίες προϊόντος που περιγράφονται ανωτέρω.

Συνεπώς, η CMDh εισηγείται την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν οιστραδιόλη (0,01 % κατά βάρος) και προορίζονται για τοπική χρήση.