

**Prilog II.**  
**Znanstveni zaključci**

## **Znanstveni zaključci**

Dana 4. travnja 2019. Europska komisija pokrenula je postupak u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ te je zatražila od PRAC-a procjenu učinka navedenih potencijalnih problema u pogledu omjera koristi i rizika lijekova koji sadrže estradiol (0,01 % m/m) za topikalnu primjenu i izdavanje preporuke o tome treba li jedno ili više odobrenja za stavljanje u promet zadržati, izmijeniti, obustaviti ili opozvati.

PRAC je 16. siječnja 2020. donio preporuku koju je zatim razmatrao CMDh u skladu s člankom 107.k Direktive 2001/83/EZ.

## **Cjelokupan sažetak znanstvene procjene PRAC-a**

Djelatna tvar ovih lijekova je sintetski 17 $\beta$ -estradiol, kemijski i biološki identičan endogenom humanom estradiolu, koji je odgovoran za primarna i sekundarna ženska spolna obilježja. Nakon vaginalne primjene estradiol se apsorbira epitelom vagine gdje uzrokuje povećanje broja površinskih stanica i stanica srednjeg sloja te smanjuje broj bazalnih stanica. Namijenjen je ublažavanju simptoma vaginalne atrofije ili genitourinarnog sindroma u menopauzi koji se definira kao složenost simptoma i znakova povezanih sa smanjenjem estrogena i drugih spolnih steroida koji uključuju promjene na velikim / malim stidnim usnama, klitoris, ulazu vagine, vagini, mokraćnoj cijevi i mokraćnom mjehuru.

Ova je procjena pokrenuta na temelju podataka koji su pokazali visoku plazmatsku razinu estradiola (usporedivu s razinama estradiola kod lijekova za sistemsku hormonsku nadomjesnu terapiju, HNT), iznad referentnih vrijednosti raspona razina estradiola u serumu u postmenopauzi opisanih u literaturi (od 10 do 50 pg/ml) nakon vaginalne primjene za lijekove koji sadrže 100 mikrograma estradiola po gramu.

Dana 4. travnja 2019. Europska komisija pokrenula je postupak upućivanja na temelju članka 31. Direktive 2001/83/EZ te je od PRAC-a zatražila procjenu učinka gore navedenih problema u pogledu omjera koristi i rizika za lijekove koji sadrže estradiol (0,01 % m/m) za topikalnu primjenu i izdavanje preporuke o tome treba li odgovarajuća odobrenja za stavljanje u promet zadržati, izmijeniti, obustaviti ili opozvati.

Područje primjene ovog postupka ograničeno je na lijekove koji sadrže estradiol (0,01 % m/m) za topikalnu primjenu (krema, emulzija).

Lijekovi se stavljaju u promet u Austriji, Bugarskoj, Hrvatskoj, Češkoj, Estoniji, Njemačkoj, Mađarskoj, Latviji, Litvi i Slovačkoj.

Jedan nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet (Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel) dostavio je 9. prosinca 2019. detaljne razloge za preispitivanje preporuke PRAC-a u pogledu zaključaka o farmakokinetičkom ispitivanju (ispitivanje SCO 5109), primjenjivosti osnovnih informacija o lijekovima za hormonsku nadomjesnu terapiju na informacije o lijekovima koji sadrže estradiol (0,01 % m/m) za topikalnu primjenu i proporcionalnosti mjera za smanjenje rizika koje je preporučio PRAC.

Na temelju svih dostupnih podataka i nakon što je pažljivo procijenio razloge za preispitivanje, PRAC je ostao pri svojem stajalištu da sistemski izloženost estradiolu iznad uobičajenog raspona u postmenopauzi nakon jednokratne primjene lijekova koji sadrže estradiol (0,01 % m/m) za topikalnu primjenu izaziva ozbiljnu sumnju u sigurnosne rizike tih lijekova jer se na temelju dostupnih podataka ne mogu isključiti nuspojave povezane sa sistemskim izlaganjem estradiolu.

Doista, uočeno je znatno povećanje sistemskog estradiola koje je pet puta veće od gornje granične vrijednosti referentnih razina od 10 – 20 pg/ml estradiola u serumu u postmenopauzi, kao i povećanje iznad gornje referentne granične vrijednosti od 50 pg/ml. Osim toga, povišeni estradiol veći od razina iz menopauze opaža se do 36 sati nakon primjene.

Unatoč dostupnim podacima koji su ograničeni jer nisu provedena ispitivanja za utvrđivanje doze i provedeno je samo jedno kliničko ispitivanje koje je kontrolirano placebom kao potpora djelotvornosti u ograničenoj skupini bolesnika i s ograničenim trajanjem primjene (4 tjedna), smatra se da je djelotvornost dovoljno dokazana u usporedbi s placebom tijekom razdoblja od 4 tjedna liječenja u odobrenoj indikaciji.

U pogledu sigurnosti, iako postoji velika izloženost nakon stavljanja u promet, ne mogu se donijeti konačni zaključci o sigurnosnom profilu nakon 4 tjedna samo na temelju pojedinačnih izvješća o sigurnosti i zbog malog broja prijavljenih slučajeva.

Međutim, to se ne može smatrati jamstvom nedostatka rizika. S obzirom na prirodu tih lijekova (za topikalnu primjenu) i činjenicu da su desetljećima na tržištu, može se očekivati znatna razina neprijavljivanja nuspojava. Očekuje se da će većina bolesnika liječenih estradiolom 0,01 % m/m biti starije dobi i oboljeti od osnovnih bolesti, zbog čega bi mogla biti manja vjerojatnost da će nuspojave biti identificirane kao potencijalno povezane s izlaganjem estradiolu i da će biti prijavljene.

U sustavu Eudravigilance utvrđeni su slučajevi sistemskih nuspojava nakon topikalne primjene kreme estradiola 0,01 % m/m.

U tim slučajevima zabilježene su ozbiljne reakcije uglavnom o rizicima za koje se zna da su povezani s primjenom estradiola u sistemskom HNT-u (rak dojke, cerebrovaskularni incidenti i zadebljanje endometrija). Međutim, u većini tih slučajeva istodobno se primjenjivao sistemski HNT, dok je opisana dugoročna primjena kreme estradiola visoke koncentracije. Međutim, nije se mogao isključiti mogući dodatni učinak kreme estradiola za vaginalnu primjenu na rizike povezane s HNT-om.

U većini svih izvješća o slučajevima postoji nekoliko zbunjujućih faktora, a sistemske nuspojave povezane samo s lijekovima koji sadrže 100 mikrograma estradiola po gramu za intravaginalnu primjenu ne mogu se isključiti. Međutim, zbog poznatog nedovoljnog prijavljivanja, posebno kad je riječ o lijekovima za topikalnu primjenu, i uzimajući u obzir ciljnu populaciju (žene u postmenopauzi koje istodobno primjenjuju mnoge druge lijekove i s mnogim čimbenicima rizika), nedostatak nezbunjujućih izvješća ne može se objasniti kao nedostatak rizika. Nadalje, općenito je teško utvrditi signale za događaje od interesa, kao što je karcinom, osobito s ograničenim skupom podataka. Iako na temelju oskudnih trenutačno dostupnih prijavljenih podataka nije bilo moguće utvrditi nove relevantne sigurnosne probleme, ne mogu se donijeti konačni zaključci o sigurnosti lijekova koji sadrže 0,01 % m/m estradiola za topikalnu primjenu nakon stavljanja u promet.

Podaci o sigurnosti iz literature također su vrlo oskudni. Jedinim ispitivanjem (SCO 5174) u kojem su u 29 od 51 liječenog bolesnika utvrđene 83 nuspojave koje nisu ozbiljne obuhvaćeno je liječenje u trajanju od samo četiri tjedna. Osim toga, nije dokumentirana dugotrajna izloženost lijekovima za topikalnu primjenu koji sadrže 0,01 % m/m estradiola. Većina postojećih ispitivanja bila je usmjerena na lijekove s niskim dozama estradiola kod kojih su uočena drukčija svojstva od onih kod lijekova s većom dozom estradiola. Sve u svemu, iako pregledom literature nije utvrđen nijedan novi sigurnosni problem, i dalje postoji nedostatak informacija o sigurnosti lijekova koji sadrže 0,01 % m/m estradiola za topikalnu primjenu pri dugotrajnoj uporabi.

PRAC se s *ad hoc* stručnom skupinom ginekologa i predstavnika bolesnika savjetovao o kliničkoj primjeni tih lijekova kao i o trajanju njihove primjene. Stručnjaci su se općenito složili da se topikalna primjena lijekova koji sadrže estradiol visoke jačine za liječenje vaginalne atrofije kod žena u postmenopauzi, ako se uopće upotrebljavaju, smatra ograničenom drugom linijom terapijske opcije, s

nejasnim prednostima i rizicima u usporedbi s lijekovima za topikalnu primjenu s niskim dozama. Osim toga, stručnjaci su smatrali da bi primjenu tih pripravaka u visokim dozama za topikalnu primjenu trebalo ograničiti na najviše 4 tjedna, posebno s obzirom na postignute sistemske razine izloženosti i vrlo ograničene dostupne podatke o sigurnosnom profilu dugoročne primjene.

S obzirom na prethodno navedeno, a posebno na ozbiljnost neželjenih učinaka povezanih sa sistemskom izloženosti estradiolu (npr. rizik od venskih tromboembolija, moždanog udara, raka jajnika, raka endometrija) i činjenicu da su ti lijekovi namijenjeni za lokalno djelovanje te namjeravanu uporabu (topikalno liječenje simptoma vaginalne atrofije zbog nedostatka estrogena), PRAC je zadržao svoje stajalište da bi primjena tih lijekova trebala biti ograničena na jednu terapiju u trajanju do 4 tjedna.

Ako simptomi traju dulje od 4 tjedna, potrebno je razmotriti alternativne terapije.

PRAC je također ocijenio prikladnost veličine pakiranja lijekova i zaključio da je veličina pakiranja od 25 g odgovarajuća veličina za ciklus liječenja u trajanju do četiri tjedna. Pakiranja veća od 25 g mogla bi dovesti do primjene proizvoda dulje od četiri tjedna te stoga takve veličine pakiranja ne bi trebalo odobriti.

PRAC je zatražio i da se informacije o lijeku ažuriraju uzimajući u obzir trenutačna klinička saznanja o sigurnosti lijekova koji sadrže estrogen za vaginalnu primjenu čija je sistemska izloženost estrogenu veća od uobičajenog raspona u postmenopauzi, posebno u pogledu povezanih rizika kao što su tromboembolija, rak dojke i endometrija. Informacije o lijeku trebale bi slijediti elemente za lijekove koji sadrže estrogen za vaginalnu primjenu čija je sistemska izloženost estrogenu veća od uobičajenog raspona u postmenopauzi, u skladu s osnovnim informacijama o lijeku za HNT-ove. Smatralo se da je razlika u odjeljku 4.8. sažetka opisa svojstava lijeka između štetnih događaja prijavljenih za te lijekove i štetnih događaja koji su uočeni kao učinak razreda u liječenju HNT-om dovoljno jasna u informacijama o lijeku.

Kako bi se povećala osviještenost zdravstvenih radnika i bolesnika o ograničenom trajanju primjene do 4 tjedna, PRAC je zatražio da se u vanjsko i unutarnje pakiranje lijekova unese uokvireno upozorenje. Osim toga, jačinu lijekova također treba prikazati u mikrogramima po gramu kreme/emulzije.

Dogovorena je i izravna komunikacija sa zdravstvenim radnicima zajedno s planom komunikacije kako bi se relevantni zdravstveni radnici obavijestili o novim preporukama i dogovorenim mjerama za smanjenje rizika.

## **Razlozi za preporuku PRAC-a**

Budući da:

- Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije (PRAC) razmotrio je postupak u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ za lijekove koji sadrže estradiol (0,01 % m/m) za topikalnu primjenu;
- PRAC je pregledao sve dostavljene podatke u pogledu rizika od nuspojava lijeka zbog sistemske apsorpcije estradiola. Time su obuhvaćeni odgovori koje su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet, objavljena literatura, spontano izvješćivanje, kao i ishod sastanka *ad hoc* stručne skupine ginekologa i predstavnika bolesnika. PRAC je kao osnovu za svoj zahtjev za preispitivanje preporuke PRAC-a također razmotrio razloge koje je podnio jedan nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet (Dr. August Wolff GmbH & Co. KG);

- PRAC je smatrao da je djelotvornost lijekova koji sadrže estradiol (0,01 % m/m) za topikalnu primjenu dovoljno dokazana u usporedbi s placebom tijekom razdoblja od 4 tjedna u liječenju simptoma vaginalne atrofije zbog nedostatka estrogena u žena u postmenopauzi;
- S obzirom na trenutačno dostupne podatke, PRAC je zaključio da nakon topikalne primjene lijekova koji sadrže estradiol (0,01 % m/m) za topikalnu primjenu postoji sistemska izloženost iznad uobičajenog raspona u postmenopauzi, što opravdava mjere za smanjenje rizika.
- PRAC je napomenuo da nedostaju podaci o neškodljivosti i djelotvornosti liječenja duljeg od 4 tjedna, kao i ponovljenoj primjeni lijekova koji sadrže estradiol (0,01 % m/m) za topikalnu primjenu, ili su oni izrazito ograničeni. Stoga, s obzirom na ograničenje podataka, sistemska izloženost estradiolu iznad uobičajenog raspona tih lijekova u postmenopauzi i rizike povezane sa sistemskom izloženošću estrogenu, te bi lijekove trebalo primjenjivati samo za jednokratno liječenje u trajanju do najviše četiri tjedna;
- PRAC je također zaključio da bi informacije o lijeku trebalo ažurirati kako bi se uzela u obzir trenutačna klinička saznanja o sigurnosti lijekova koji sadrže estrogen za vaginalnu primjenu čija je sistemska izloženost estrogenu veća od uobičajenog raspona u postmenopauzi, posebno u pogledu rizika od tromboembolije, raka dojke i endometrija;
- Kako bi se rizik od produljene ili ponovljene primjene sveo na najmanju moguću mjeru te kako bi se osiguralo da se bolesnici pridržavaju preporučenog trajanja primjene, najveća veličina pakiranja odobrenog lijeka ne smije biti veća od 25 g;
- Naposljetku, PRAC je zaključio da informacije o lijeku treba ažurirati kako bi se povećala svijest o jačini tih lijekova i najduljem trajanju liječenja. Osim toga, dogovorena je izravna komunikacija sa zdravstvenim radnicima u svrhu isticanja ograničene primjene i upozorenja, zajedno s rokovima za njezinu distribuciju.

S obzirom na prethodno navedeno, PRAC je zaključio, s obzirom na dostupne podatke, uključujući detaljne razloge koje je tijekom faze preispitivanja dostavio Dr. August Wolff GmbH & Co. KG, da je omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže estradiol (0,01 % m/m) za topikalnu primjenu i dalje povoljan, podložno promjenama informacija o lijeku i drugim mjerama za smanjenje rizika kako je opisano u ovoj preporuci.

### **Stajalište CMDh-a**

Nakon što je pregledao preporuku PRAC-a, CMDh je suglasan s općim znanstvenim zaključcima i razlozima za preporuku PRAC-a.

### **Opći zaključak**

CMDh slijedom toga zaključuje da omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže estradiol (0,01 % m/m) za topikalnu primjenu ostaje povoljan pod uvjetom da se u informacije o lijeku uvedu prethodno opisane izmjene.

Stoga CMDh preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže estradiol (0,01 % m/m) za topikalnu primjenu.