



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/48567/2020  
30. Januar 2020

## Begrenzung der Anwendung hochdosierter, estradiolhaltiger Cremes auf vier Wochen bestätigt

Am 16. Januar 2020 bestätigte der Sicherheitsausschuss der EMA (PRAC) seine Empfehlung zur Begrenzung der Anwendung hochdosierter, estradiolhaltiger Cremes, die 100 Mikrogramm Estradiol/Gramm (0,01 %) enthalten, auf einen einmaligen Behandlungszeitraum von bis zu 4 Wochen. Dies ist das Ergebnis einer erneuten Überprüfung seiner Empfehlung vom Oktober 2019, die von einem der Unternehmen, die hochdosierte, estradiolhaltige Cremes in den Verkehr bringen, beantragt wurde.

Der PRAC überprüfte die verfügbaren Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit hochdosierter, estradiolhaltiger Cremes zur Behandlung der Symptome der vaginalen Atrophie bei Frauen nach der Menopause. Daten zu diesen Cremes zeigen, dass die Estradiolspiegel im Blut bei postmenopausalen Anwenderinnen über den normalen postmenopausalen Spiegel liegen. Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass die Resorption von Estradiol in die Blutbahn bedenklich ist und zu ähnlichen Nebenwirkungen wie jene, die bei Hormonersatztherapien (HET) beobachtet wurden, führen könnte. Die Nebenwirkungen oral oder transdermal (in Form von Pflastern) angewandeter HET umfassen venöse Thrombembolien (Bildung eines Blutgerinnsels in den Venen), Schlaganfälle, Endometriumkarzinome (Gebärmutter schleimhautkrebs) und Brustkrebs. Darüber hinaus liegen nur begrenzte Sicherheitsdaten zur Langzeitanwendung hochdosierter, estradiolhaltiger Cremes vor. Aus diesen Gründen empfahl der PRAC, dass diese Cremes nur über einen einmaligen Behandlungszeitraum von maximal 4 Wochen angewendet werden sollten.

Der PRAC empfahl die Aktualisierung der Verschreibungsinformationen im Hinblick auf diese neuen Empfehlungen. Ein Warnhinweis, dass das Arzneimittel nur für einen einmaligen Behandlungszeitraum von bis zu 4 Wochen angewendet werden darf, wird auf der äußeren und inneren Umhüllung angebracht und die Größe der Tube wird auf 25 Gramm begrenzt, um einer über die empfohlene Dauer hinausgehenden Anwendung vorzubeugen.

Die Empfehlungen des PRAC wurden von der CMDh<sup>1</sup> im Konsens angenommen und werden direkt auf nationaler Ebene umgesetzt.

### Informationen für Patienten

- Hochdosierte, estradiolhaltige Cremes (100 Mikrogramm/Gramm), die innerhalb der Vagina aufgetragen werden, sollten nur über einen einmaligen Behandlungszeitraum von maximal 4 Wochen angewendet werden. Grund hierfür ist, dass das Hormon Estradiol in diesen Cremes

---

<sup>1</sup> Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren – Humanarzneimittel



durch Resorption in die Blutbahn gelangen und somit das Risiko für Nebenwirkungen erhöhen kann.

- Wenden Sie hochdosierte, estradiolhaltige Cremes nicht an, wenn Sie bereits eine andere HET (Hormonersatztherapie) anwenden.
- Wenn Sie Fragen zu Ihrer Behandlung haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Ihren Apotheker.

### **Informationen für Angehörige der Gesundheitsberufe**

- Hochdosierte, estradiolhaltige Cremes (100 Mikrogramm/Gramm) sollten aufgrund der Risiken im Zusammenhang mit einer systemischen Exposition gegenüber Estradiol nicht für länger als einen einmaligen Behandlungszeitraum von 4 Wochen verschrieben werden.
- Pharmakokinetische Daten zu hochdosierten, estradiolhaltigen Cremes zur intravaginalen Anwendung zeigen eine systemische Exposition gegenüber Estradiol, wobei die Spiegel oberhalb des normalen postmenopausalen Bereichs lagen (bis zu fünfmal über der Obergrenze des Referenzbereichs für postmenopausale Estradiol-Serumwerte von 10–20 pg/ml).
- Eine systemische Exposition gegenüber Estradiol könnte mit Nebenwirkungen verbunden sein, die jenen oraler und transdermaler HET ähnlich sind, wie etwa Hyperplasia endometrii/Endometriumkarzinom, Brust- und Ovarialkarzinom sowie thrombembolische Ereignisse.
- Hochdosierte, estradiolhaltige Cremes sollten nicht zusammen mit anderen HET verschrieben werden.

---

### **Weitere Informationen über die Arzneimittel**

Die estradiolhaltigen Cremes, die in dieser Überprüfung abgedeckt wurden, enthalten 100 Mikrogramm Estradiol pro Gramm Creme.

Es handelt sich dabei um eine topische Hormonersatztherapie: sie enthalten das weibliche Hormon Estradiol, das als Ersatz für das natürliche Estradiol angewendet wird, dessen Konzentration nach der Menopause abnimmt. Diese hochdosierten, estradiolhaltigen Cremes sind in der EU seit mehreren Jahren zur Behandlung der Symptome der vaginalen Atrophie bei Frauen nach der Menopause zugelassen. Die Arzneimittel sind in Bulgarien, Deutschland, Estland, Kroatien, Lettland, Litauen, Österreich, der Slowakei, Tschechien und Ungarn unter folgenden Handelsnamen auf dem Markt erhältlich: Linoladiol, Linoladiol N, Linoladiol Estradiol, Estradiol Wolff und Montadiol.

### **Weitere Informationen zum Verfahren**

Die Überprüfung hochdosierter, estradiolhaltiger Cremes (0,01 %) wurde am 11. April 2019 auf Anfrage der Europäischen Kommission gemäß [Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG](#) eingeleitet.

Im Jahr 2014 schloss die EMA eine Überprüfung der Risiken einer systemischen Resorption hochdosierter, estradiolhaltiger Cremes ab und empfahl Maßnahmen zu deren Minimierung, einschließlich einer Begrenzung der Anwendung der Cremes auf bis zu 4 Wochen. Allerdings annullierte der Gerichtshof der Europäischen Union teilweise die Schlussfolgerungen der Überprüfung im März 2019 aus Verfahrensgründen. Obwohl der Gerichtshof die wissenschaftlichen Schlussfolgerungen nicht

infrage stellte, bedeutete die teilweise Annullierung, dass einige der Maßnahmen zur Risikominimierung außer Kraft gesetzt wurden.

Die Überprüfung erfolgte zunächst durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC), den für die Bewertung von Sicherheitsfragen bei Humanarzneimitteln zuständigen Ausschuss, der eine Reihe von Empfehlungen aussprach. Von einem der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde eine erneute Überprüfung beantragt, woraufhin der PRAC seine Schlussfolgerungen bestätigte.

Die PRAC-Empfehlungen wurden an die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren – Humanarzneimittel (CMDh) weitergeleitet, die die Empfehlung am 30. Januar 2020 im Konsens annahm. Die CMDh ist ein im Rahmen der Arzneimittelzulassung tätiges Gremium, das die Mitgliedstaaten der Europäischen Union (EU), Island, Liechtenstein und Norwegen repräsentiert. Sie ist für die Harmonisierung der Sicherheitsstandards für Arzneimittel zuständig, die über nationale Verfahren zugelassen sind.

Die Empfehlung des PRAC wird nun von den EU-Mitgliedstaaten, Island, Liechtenstein und Norwegen umgesetzt.