



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/48567/2020  
30 Ιανουαρίου 2020

## Επιβεβαίωση ανώτατου ορίου τεσσάρων εβδομάδων για τη χρήση κρεμών υψηλής περιεκτικότητας σε οιστραδιόλη

Στις 16 Ιανουαρίου 2020, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων επιβεβαίωσε τη σύστασή της για περιορισμό της χρήσης κρεμών υψηλής περιεκτικότητας σε οιστραδιόλη, οι οποίες περιέχουν 100 μικρογραμμάρια/γραμμάριο (0,01%) οιστραδιόλης, μόνο για μια εφάπαξ περίοδο θεραπείας μέγιστης διάρκειας έως και 4-εβδομάδων. Αυτό έπεται της επανεξέτασης της σύστασης που εξέδωσε η PRAC τον Οκτώβριο 2019 κατόπιν αιτήματος μίας από τις εταιρείες που εμπορεύονται κρέμα υψηλής περιεκτικότητας σε οιστραδιόλη.

Η PRAC επανεξέτασε τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των κρεμών υψηλής περιεκτικότητας σε οιστραδιόλη που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία συμπτωμάτων ατροφίας του κόλπου σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Δεδομένα που αφορούν τις εν λόγω κρέμες καταδεικνύουν ότι στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που τις χρησιμοποιούν τα επίπεδα οιστραδιόλης στο αίμα ήταν υψηλότερα από τα φυσιολογικά μεταεμμηνοπαυσιακά επίπεδα. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η απορρόφηση της οιστραδιόλης στην κυκλοφορία του αίματος προκαλεί ανησυχία και θα μπορούσε να έχει ως αποτέλεσμα παρόμοιες παρενέργειες με αυτές που παρατηρούνται κατά τη θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (ΘΟΥ). Στις παρενέργειες της ΘΟΥ η οποία λαμβάνεται από του στόματος ή χρησιμοποιείται διαδερμικά (ως έμπλαστρα) περιλαμβάνονται η φλεβική θρομβοεμβολή (σχηματισμός θρόμβων αίματος στις φλέβες), τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, ο καρκίνος του ενδομητρίου (καρκίνος στο εσωτερικό τοίχωμα της μήτρας) και ο καρκίνος του μαστού. Επιπλέον, υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια από τη μακροχρόνια χρήση κρεμών υψηλής περιεκτικότητας σε οιστραδιόλη. Για τους παραπάνω λόγους, η PRAC συνιστά οι εν λόγω κρέμες να χρησιμοποιούνται μόνο για μια εφάπαξ περίοδο θεραπείας μέγιστης διάρκειας έως και 4 εβδομάδων.

Η PRAC συστήνει την επικαιροποίηση των πληροφοριών συνταγογράφησης για τις εν λόγω κρέμες σύμφωνα με τις νέες συστάσεις. Θα πρέπει να αναγράφεται στην εξωτερική και στην εσωτερική συσκευασία προειδοποίηση ότι το φάρμακο προορίζεται μόνο για μια εφάπαξ περίοδο θεραπείας μέγιστης διάρκειας έως και 4 εβδομάδων και το μέγεθος του σωληναρίου θα πρέπει να περιορίζεται στα 25 γραμμάρια προκειμένου να αποτραπεί η χρήση για μεγαλύτερη περίοδο από τη συνιστώμενη.

Οι συστάσεις της PRAC εγκρίθηκαν κατόπιν συναίνεσης από την CMDh<sup>1</sup> και θα τεθούν άμεσα σε εφαρμογή σε εθνικό επίπεδο.

<sup>1</sup> Συντονιστική Ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία - φάρμακα για ανθρώπινη χρήση



## Πληροφορίες για τους ασθενείς

- Οι κρέμες υψηλής περιεκτικότητας σε οιστραδιόλη (100 μικρογραμμάρια/γραμμάριο) οι οποίες εφαρμόζονται εντός του κόλπου θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο για μια εφάπαξ περίοδο θεραπείας μέγιστης διάρκειας έως και 4 εβδομάδων. Αυτό συμβαίνει επειδή η ορμόνη οιστραδιόλη στις εν λόγω κρέμες μπορεί να απορροφηθεί στην κυκλοφορία του αίματος και ενδέχεται να αυξηθεί ο κίνδυνος παρενεργειών.
- Μη χρησιμοποιείτε κρέμα υψηλής περιεκτικότητας σε οιστραδιόλη εάν λαμβάνετε ήδη κάποιο άλλο φάρμακο στο πλαίσιο ΘΟΥ (θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης).
- Εάν έχετε τυχόν απορίες σχετικά με τη θεραπεία σας, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

## Πληροφορίες για τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας

- Οι κρέμες υψηλής περιεκτικότητας σε οιστραδιόλη (100 μικρογραμμάρια/γραμμάριο) θα πρέπει να συνταγογραφούνται μόνο για μια εφάπαξ περίοδο θεραπείας μέγιστης διάρκειας έως και 4 εβδομάδων εξαιτίας των κινδύνων που συνδέονται με τη συστηματική έκθεση στην οιστραδιόλη.
- Φαρμακοκινητικά δεδομένα σχετικά με τις κρέμες υψηλής περιεκτικότητας σε οιστραδιόλη για ενδοκοιλιακή χρήση καταδεικνύουν συστηματική έκθεση στην οιστραδιόλη, με επίπεδα υψηλότερα από το φυσιολογικό μεταεμμηνοπαυσιακό εύρος (έως και πέντε φορές μεγαλύτερα από το ανώτατο όριο των μεταεμμηνοπαυσιακών επιπέδων αναφοράς οιστραδιόλης ορού των 10–20 pg/ml).
- Η συστηματική έκθεση στην οιστραδιόλη μπορεί να συνδέεται με παρενέργειες παρόμοιες με εκείνες που προκαλούνται από προϊόντα ΘΟΥ που λαμβάνονται από στόματος ή διαδερμικά, όπως υπερπλασία/καρκίνωμα ενδομητρίου, καρκίνος του μαστού και των ωθηκών και θρομβοεμβολικά επεισόδια.
- Οι κρέμες υψηλής περιεκτικότητας σε οιστραδιόλη δεν θα πρέπει να συνταγογραφούνται ταυτόχρονα με άλλα φάρμακα ΘΟΥ.

---

## Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τα φάρμακα

Οι κρέμες που περιέχουν οιστραδιόλη και τις οποίες καλύπτει η παρούσα επανεξέταση περιέχουν 100 μικρογραμμάρια οιστραδιόλης ανά γραμμάριο κρέμας.

Αποτελούν ένα είδος τοπικής θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης: περιέχουν τη θηλυκή ορμόνη οιστραδιόλη, η οποία χρησιμοποιείται για την υποκατάσταση της φυσικής οιστραδιόλης, η οποία μειώνεται στον οργανισμό μετά την εμμηνόπαυση. Οι εν λόγω κρέμες υψηλής περιεκτικότητας σε οιστραδιόλη έχουν εγκριθεί στην ΕΕ εδώ και αρκετά χρόνια για τη θεραπεία συμπτωμάτων ατροφίας του κόλπου σε μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Κυκλοφορούν στην Αυστρία, τη Βουλγαρία, την Κροατία, την Τσεχική Δημοκρατία, την Εσθονία, τη Γερμανία, την Ουγγαρία, τη Λετονία, τη Λιθουανία και τη Σλοβακία με τις ακόλουθες εμπορικές ονομασίες: Linoladiol, Linoladiol N, Linoladiol Estradiol, Estradiol Wolff και Montadiol.

## Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη διαδικασία

Κατόπιν αιτήματος της Ευρωπαϊκής Επιτροπής, στις 11 Απριλίου 2019 κινήθηκε διαδικασία επανεξέτασης των κρεμών υψηλής περιεκτικότητας σε οιστραδιόλη (0,01%), σύμφωνα με το [άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ](#).

Το 2014, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων ολοκλήρωσε την επανεξέταση του κινδύνου συστηματικής απορρόφησης για τις κρέμες υψηλής περιεκτικότητας σε οιστραδιόλη και υπέδειξε μέτρα για τον περιορισμό αυτού του κινδύνου, συμπεριλαμβανομένου του περιορισμού της χρήσης των κρεμών για χρονικό διάστημα 4 εβδομάδων κατά το μέγιστο. Ωστόσο, τον Μάρτιο 2019 το Δικαστήριο της Ευρωπαϊκής Ένωσης ακύρωσε εν μέρει τα συμπεράσματα της επανεξέτασης για διαδικαστικούς λόγους. Παρότι το Δικαστήριο δεν αμφισβήτησε τα επιστημονικά πορίσματα, η εν μέρει ακύρωση είχε ως αποτέλεσμα να ακυρωθούν ορισμένα από τα μέτρα που λήφθηκαν για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου.

Η επανεξέταση διενεργήθηκε αρχικά από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC), την αρμόδια επιτροπή για την αξιολόγηση ζητημάτων ασφάλειας για τα φάρμακα για ανθρώπινη χρήση, η οποία διατύπωσε ένα σύνολο συστάσεων. Κατόπιν της επανεξέτασης την οποία αιτήθηκε ένας από τους κατόχους αδείας κυκλοφορίας, η PRAC επιβεβαίωσε εν συνεχεία τα συμπεράσματά της.

Οι συστάσεις της PRAC υποβλήθηκαν στη Συντονιστική Ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία – φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh), η οποία και τις ενέκρινε με συναίνεση στις 30 Ιανουαρίου 2020. Η CMDh είναι οργανισμός που εκπροσωπεί τα κράτη μέλη της ΕΕ, την Ισλανδία, το Λιχτενστάιν και τη Νορβηγία. Είναι αρμόδια για τη διασφάλιση εναρμονισμένων προτύπων ασφάλειας για τα φάρμακα που λαμβάνουν άδεια κυκλοφορίας μέσω εθνικών διαδικασιών.

Οι συστάσεις της PRAC θα εφαρμοσθούν από τα κράτη μέλη της ΕΕ, την Ισλανδία, το Λιχτενστάιν και τη Νορβηγία.