



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/48567/2020
2020. január 30.

Megerősítették a magas hatóanyag-tartalmú ösztradiol krémek alkalmazására vonatkozó korlátozást

2020. január 16-án az EMA biztonsági bizottsága (PRAC) megerősítette az ajánlását, miszerint a nagy hatáserősségű, 100 mikrogramm/gramm (0,01%) ösztradiolt tartalmazó krémek alkalmazását egyetlen, legfeljebb 4 hétig tartó kezelési időszakra kell korlátozni. Ez a 2019. októberi ajánlás felülvizsgálatát követte, amelyet a magas hatóanyag-tartalmú ösztradiol krémet forgalmazó vállalatok egyike kérelmezett.

A PRAC áttekintette a rendelkezésre álló adatokat a menopauzán átesett nőknél jelentkező hüvelyi atrófia tüneteinek kezelésére szolgáló, nagy hatáserősségű, ösztradiolt tartalmazó krémek biztonságosságára és hatékonyságára vonatkozóan. Az adatok alapján az ilyen krémeket alkalmazó, menopauzán átesett nőknél a vér ösztradiolszintje meghaladta a menopauza után normálisnak tekintett szintet. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az ösztradiol felszívódása a véráramba aggályos és olyan mellékhatásokkal járhat, mint amilyenek a hormonpótló kezelés során tapasztalhatók. A szájon át vagy bőrön át (tapasz formájában) alkalmazott hormonpótló kezelés mellékhatásai többek között a vénás tromboembólia (vérrögök kialakulása a vénákban), a stroke, a méhtestrák (a méhnyálkahártya rákos megbetegedése), valamint a mellrák. Emellett a magas hatóanyag-tartalmú ösztradiol krémek hosszú távú alkalmazásának biztonságosságával kapcsolatban csak korlátozott adatok állnak rendelkezésre. A fenti okokból kifolyólag a PRAC javaslata az, hogy ezeket a krémeket kizárólag egyszeri, legfeljebb 4 hétig tartó kezelésre alkalmazzák.

A PRAC javasolta, hogy a krémek felírására vonatkozó tájékoztatót az új ajánlásoknak megfelelően módosítsák. Figyelmeztetés kerül a külső és a belső csomagolásra is, hogy a gyógyszert egyszeri, legfeljebb 4 hétig tartó kezelésre szabad alkalmazni, és a tubus méretét 25 grammra korlátozzák, így megakadályozva az ajánlottnál hosszabb ideig tartó alkalmazást.

A PRAC ajánlásait konszenzussal fogadta el a CMDh¹, és azokat közvetlenül, nemzeti szinten hajtják végre.

Tájékoztató a betegek számára

- A hüvelyben belsőleg alkalmazott, magas hatóanyag-tartalmú (100 mikrogramm/gramm) ösztradiol krémeket csupán egyszeri, legfeljebb 4 hétig tartó kezelésre lehet alkalmazni. Ennek az oka, hogy a krémben található, ösztradiol nevű hormon felszívódhat a véráramba, ezáltal nagyobb lehet a mellékhatások kialakulásának kockázata.

¹ Kölcsönös elismerés és decentralizált eljárások koordinációs csoportja – Emberi felhasználásra szánt gyógyszerek



- Ne használjon magas hatóanyag-tartalmú ösztadiol krémet, ha már szed valamilyen hormonpótló gyógyszert.
- A kezelésre vonatkozó további kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Tájékoztató az egészségügyi szakemberek számára

- A magas hatóanyag-tartalmú (100 mikrogramm/gramm) ösztadiol krémeket nem szabad egyszeri, legfeljebb 4 hétig tartó kezelésnél hosszabb időtartamra felírni az ösztadiol szisztémás expozíciójával járó kockázatok miatt.
- Az intravaginális alkalmazásra szánt, magas hatóanyag-tartalmú ösztadiol krémekre vonatkozó farmakokinetikai adatok szisztémás ösztadiol-expozíciót mutatnak, melynek szintje meghaladja a normális posztmenopauzális tartományt (a posztmenopauzális szérum ösztadiolszint 10-20 pg/ml-es referenciatartománya felső határértékének akár ötszöröse is lehet).
- Az ösztadiol szisztémás expozíciója az orálisan és transzdermálisan alkalmazott hormonpótló készítményeknél tapasztalhatókhöz hasonló mellékhatásokkal járhat, mint például endometrium hyperplasia/carcinoma, emlő- és petefészekrák, valamint thromboemboliás események.
- A magas hatóanyag-tartalmú ösztadiol krémek nem írhatók fel más hormonpótló készítményekkel egyidejűleg.

További információk a készítményekről

A jelen felülvizsgálatban érintett ösztadiol-tartalmú krémek grammonként 100 mikrogramm ösztadiolt tartalmaznak.

Ezek a krémek a lokális hormonpótló kezelés egy formája: az ösztadiol nevű női nemi hormont tartalmazzák, a természetesen előforduló ösztadiol pótlására alkalmazzák, amelynek szintje a szervezetben a menopauzát követően lecsökken. Ezeket a magas hatóanyag-tartalmú ösztadiol krémeket több évvel ezelőtt engedélyezték az EU-ban a hüvelyi atrófia kezelésére a menopauzán átesett nőknél. A krémeket Ausztriában, Bulgáriában, a Cseh Köztársaságban, Észtországban, Horvátországban, Lettországban, Litvániában, Magyarországon, Németországban és Szlovákiában forgalmazzák a következő kereskedelmi nevek alatt: Linoladiol, Linoladiol N, Linoladiol Estradiol, Estradiol Wolff és Montadiol.

További információk az eljárásról

A nagy hatáserősségű (0,01%) ösztadiolt tartalmazó krémek felülvizsgálata az Európai Bizottság kérelme alapján 2019. április 11-én kezdődött a [2001/83/EK irányelv 31. cikke](#) alapján.

2014-ben az EMA áttekintette a szisztémás felszívódás kockázatát nagy hatáserősségű ösztadiol krémek alkalmazása esetén és javaslatokat tett a kockázat csökkentését célzó intézkedésekre, többek között a krémek alkalmazásának korlátozását legfeljebb 4 hétre. Azonban 2019 márciusában az Európai Unió Bírósága eljárási okokból részben hatályon kívül helyezte az áttekintés során levont következtetéseket. Habár a Bíróság nem kérdőjelezte meg a tudományos következtetéseket, a részleges hatályon kívül helyezés azt jelentette, hogy a kockázat minimalizálását célzó egyes intézkedések érvényüket veszítették.

A felülvizsgálatot a farmakovigilanciai kockázatfelmérési bizottság (PRAC), az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek biztonságosságával kapcsolatos kérdések értékeléséért felelős bizottság végezte, amely egy sor ajánlást adott ki. A forgalombahozatali engedély egyik jogosultja által kérelmezett, ismételt vizsgálatot követően a PRAC megerősítette a következtetéseit.

A PRAC ajánlásait továbbították az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek kölcsönös elismerési és decentralizált eljárásaival foglalkozó koordinációs csoportnak (CMDh), amely konszenzussal elfogadta azt 2020. január 30-án. A CMDh az Európai Unió (EU) tagállamait, valamint Izlandot, Liechtensteint és Norvégiát képviselő testület. A nemzeti eljárásokon keresztül engedélyezett gyógyszerek harmonizált biztonsági színvonalának biztosításáért felelős.

A PRAC ajánlásait az uniós tagállamokban, Izlandon, Liechtensteinben és Norvégiában hajtják végre.