



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/48567/2020  
2020. gada 30. janvāris

## Apstiprināts četru nedēļu ierobežojums krēmu ar augstu estradiola koncentrāciju lietošanai

2020. gada 16. janvārī par drošību atbildīgā EMA komiteja (*PRAC*) apstiprināja savu ieteikumu ārstēšanu ar augstas koncentrācijas krēmiem, kas satur 100 mikrogramus/g (0,01 %) estradiola, ierobežot līdz vienam ārstēšanas ciklam, kas nav ilgāks par 4 nedēļām. Lēmums tika pieņemts pēc 2019. gada oktobrī izdotā ieteikuma atkārtotas izvērtēšanas, ko pieprasīja veikt viens no uzņēmumiem, kas tirgū piedāvā krēmu ar augstu estradiola koncentrāciju.

*PRAC* pārskatīja pieejamos datus par krēmiem ar augstu estradiola koncentrāciju, kas paredzēti maksts atrofijas simptomu novēršanai sievietēm pēc menopauzes. Dati liecina, ka sievietēm pēc menopauzes, kuras lieto šādus krēmus, estradiola līmenis asinīs pārsniedz normālo līmeni pēc menopauzes. *PRAC* secināja, ka estradiola uzsūkšanās asinsritē ir uztraucoša un var izraisīt blakusparādības, kas līdzīgas hormonu aizstājterapijā (*HRT*) novērotajām. Iekšķīgi vai transdermāli (caur ādu ar plāksteriem) lietotas *HRT* blakusparādības ietver vēnu trombemboliju (trombu jeb asins recekļu veidošanos vēnās), insultu, endometrija vēzi (dzemdes iekšējā slāņa vēzi) un krūts vēzi. Turklāt drošuma dati par krēmu ar augstu estradiola koncentrāciju lietošanu ilgtermiņā ir ierobežoti. Tāpēc *PRAC* ieteica šos krēmus lietot tikai vienu ārstēšanas ciklu, kas ilgst ne vairāk kā 4 nedēļas.

*PRAC* ieteica informāciju par šo krēmu izrakstīšanu atjaunot ar jaunajiem ieteikumiem. Brīdinājums, ka šis zāles drīkst lietot tikai vienam ārstēšanas ciklam, kas nav ilgāks par 4 nedēļām, tiks izvietots arī uz zāļu iekšējā un ārējā iepakojuma, un zāļu tūbiņas lielums tiks ierobežots līdz 25 gramiem, lai nepieļautu ilgāku lietošanu, nekā ieteicams.

*CMDh*<sup>1</sup> vienprātīgi pieņēma *PRAC* ieteikumus, un tie tiks tieši ieviesti valstu līmenī.

### Informācija pacientiem

- Krēmus ar augstu estradiola koncentrāciju (100 mikrogrami/g), ko paredzēts lietot makstī, vajadzētu lietot tikai vienu ārstēšanas ciklu, kas nav ilgāks par 4 nedēļām. Tas ir tāpēc, ka šo krēmu sastāvā esošais hormons estradiols var uzsūkties asinsritē un palielināt nevēlamo blakusparādību risku.
- Nelietojiet krēmu ar augstu estradiola koncentrāciju tad, ja jau lietojat kādas citas *HRT* (hormonu aizstājterapijas) zāles.
- Ja rodas jebkādi jautājumi par ārstēšanu, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

<sup>1</sup> Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējās atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa



## Informācija veselības aprūpes speciālistiem

- Krēmus ar augstu estradiola koncentrāciju (100 mikrogrami/g) nevajadzētu nozīmēt lietošanai uz laiku, kas ilgāks par vienu — 4 nedēļu — ārstēšanas ciklu, jo pastāv risks saistībā ar estradiola sistēmisko iedarbību.
- Farmakokinētiskie dati par intravaginālai lietošanai paredzētiem krēmiem ar augstu estradiola koncentrāciju liecina par sistēmisku estradiola iedarbību tādā līmenī, kas pārsniedz normālo diapazonu pēc menopauzes (estradiola līmenis serumā līdz piecām reizēm pārsniedz pēcmenopauzes atsauces diapazona 10–20 pg/ml augšējo robežu).
- Sistēmiska estradiola iedarbība varētu būt saistīta ar blakusparādībām, kas ir līdzīgas kā perorāli vai transdermāli lietotu *HRT* zāļu gadījumā, piemēram, endometrija hiperplāzija/karcinoma, krūts un olnīcu vēzis un trombembolijas notikumi.
- Krēmus ar augstu estradiola koncentrāciju nevajadzētu izrakstīt kopā ar citām *HRT* zālēm.

---

## Papildinformācija par zālēm

Šajā pārskatīšanas procedūrā ietilpst estradiolu saturoši krēmi, kas satur 100 mikrogramus estradiola uz vienu gramu krēma.

Tas ir lokāli lietojamas hormonu aizstājterapijas veids: šie krēmi satur sievišķo hormonu estradiolu, kura līmenis organismā pēc menopauzes samazinās. Šādi augstas estradiola koncentrācijas krēmi Eiropas Savienība ir reģistrēti jau vairākus gadus maksts atrofijas simptomu ārstēšanai sievietēm pēc menopauzes. Tos piedāvā tirgū Austrijā, Bulgārijā, Čehijas Republikā, Horvātijā, Igaunijā, Latvijā, Lietuvā, Slovākijā, Ungārijā un Vācijā ar šādiem tirdzniecības nosaukumiem: *Linoladiol*, *Linoladiol N*, *Linoladiol Estradiol*, *Estradiol Wolff* un *Montadiol*.

## Vairāk par procedūru

Augstu estradiola koncentrāciju saturošu krēmu (0,01 %) pārskatīšana tika uzsākta pēc Eiropas Komisijas pieprasījuma 2019. gada 11. aprīlī saskaņā ar [Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu](#).

2014. gadā EMA bija pabeigusi pārskatīšanas procedūru par augstu estradiola koncentrāciju saturošu krēmu sistēmiskās uzsūkšanās risku un ieteica pasākumus šī riska mazināšanai, tostarp ierobežot krēmu lietošanas ilgumu līdz 4 nedēļām. Taču 2019. gada martā Eiropas Savienības Tiesa daļēji anulēja šīs pārskatīšanas secinājumus procesuālu iemeslu dēļ. Lai gan Tiesa neapstrīdēja zinātniskos secinājumus, daļēji anulēšana nozīmē, ka daži no noteiktajiem riska mazināšanas pasākumiem zaudēja spēku.

Vispirms pārskatīšanu veica Farmakovigilances riska novērtēšanas komiteja (*PRAC*), kas ir par cilvēkiem paredzēto zāļu drošuma jautājumu izvērtēšanu atbildīgā komiteja, un tā sagatavoja ieteikumu kopu. Pēc atkārtotas izvērtēšanas, kuru pieprasīja viens no reģistrācijas apliecības īpašniekiem, *PRAC* atkal apstiprināja savus secinājumus.

*PRAC* ieteikumu nosūtīja Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupai (*CMDh*), kas to vienprātīgi pieņēma 2020. gada 30. janvārī. *CMDh* ir iestāde, kas pārstāv ES dalībvalstis, kā arī Islandi, Lihtenšteinu un Norvēģiju. Tā ir atbildīga par drošuma standartu saskaņošanu zālēm, kas ir reģistrētas nacionālo procedūru veidā.

*PRAC* ieteikums tagad tiks ieviests ES dalībvalstīs, Islandē, Lihtenšteinā un Norvēģijā.