



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/48567/2020
30 januari 2020

Maximumduur van vier weken voor het gebruik van crèmes met een hoge sterkte estradiol bevestigd

Op 16 januari 2020 heeft het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) van het EMA zijn aanbeveling bevestigd om het gebruik van crèmes die een hoge sterkte estradiol (100 microgram/gram (0,01%)) bevatten, te beperken tot één enkele behandelingsperiode van ten hoogste vier weken. Deze bevestiging volgde op een heronderzoek van zijn aanbeveling van oktober 2019, waarom was verzocht door een van de firma's die crèmes met een hoge sterkte estradiol in de handel brengen.

Het PRAC heeft een beoordeling gemaakt van de beschikbare gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van crèmes met een hoge sterkte estradiol die worden gebruikt voor de behandeling van symptomen van vaginale atrofie bij vrouwen na de menopauze. Uit de gegevens over deze crèmes blijkt dat bij postmenopauzale vrouwen die deze crèmes gebruiken, de concentraties estradiol in het bloed boven de normale postmenopauzale concentraties lagen. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de absorptie van estradiol in de bloedbaan zorgwekkend is en zou kunnen leiden tot soortgelijke bijwerkingen als die welke worden waargenomen bij hormoonsubstitutie therapie (HST). De bijwerkingen van oraal of transdermaal (als pleisters) toegediende HST zijn onder andere veneuze trombo-embolie (vorming van bloedstolsels in de aderen), beroerte, endometriumkanker (kanker van het baarmoederslijmvlies) en borstkanker. Bovendien zijn er beperkte veiligheidsgegevens over langdurig gebruik van crèmes met een hoge sterkte estradiol. Om deze redenen heeft het PRAC geadviseerd om deze crèmes slechts gedurende één enkele behandelingsperiode van ten hoogste vier weken te gebruiken.

Het PRAC heeft geadviseerd de voorschrijfinformatie voor deze crèmes aan te passen aan de nieuwe aanbevelingen. Op de buiten- en binnenverpakking wordt een waarschuwing geplaatst dat het geneesmiddel slechts gedurende één enkele behandelingsperiode van ten hoogste vier weken mag worden gebruikt en de grootte van de tube zal worden beperkt tot 25 gram om te voorkomen dat het geneesmiddel langer wordt gebruikt dan aanbevolen.

De aanbevelingen van het PRAC zijn door de CMD(h)¹ met algemene stemmen goedgekeurd en zullen rechtstreeks op nationaal niveau worden opgevolgd.

¹ Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures (geneesmiddelen voor menselijk gebruik)



Informatie voor patiënten

- Crèmes met een hoge sterkte estradiol (100 microgram/gram) die in de vagina worden aangebracht, mogen slechts gedurende één enkele behandelingsperiode van ten hoogste vier weken worden gebruikt. De reden hiervoor is dat de crèmes het hormoon estradiol bevatten, dat in de bloedbaan kan worden opgenomen en het risico op bijwerkingen kan verhogen.
- Gebruik geen crème met een hoge sterkte estradiol als u nog een ander HST-geneesmiddel (hormoonsubstitutietherapie) krijgt toegediend.
- Neem contact op met uw arts of apotheker als u vragen hebt over uw behandeling.

Informatie voor professionele zorgverleners

- Crèmes met een hoge sterkte estradiol (100 microgram/gram) mogen slechts voor één enkele behandelingsperiode van ten hoogste vier weken worden voorgeschreven, gezien de risico's die verbonden zijn aan de systemische blootstelling aan estradiol.
- Farmacokinetische gegevens over crèmes met een hoge sterkte estradiol voor intravaginaal gebruik wijzen erop dat er sprake is van een systemische blootstelling aan estradiol, met concentraties boven het normale postmenopauzale bereik (tot vijfmaal boven de bovenste referentiegrens voor postmenopauzale serumspiegels van estradiol van 10-20 pg/ml).
- Aan een systemische blootstelling aan estradiol kunnen bijwerkingen verbonden zijn die vergelijkbaar zijn met die van orale en transdermale HST-producten, zoals endometriumhyperplasie/carcinoom, borst- en eierstokkanker en trombo-embolische voorvallen.
- Crèmes met een hoge sterkte estradiol mogen niet worden voorgeschreven in combinatie met andere HST-geneesmiddelen.

Meer over de geneesmiddelen

De estradiol bevattende crèmes waarop deze herziening betrekking heeft, bevatten 100 microgram estradiol per gram crème.

Deze crèmes zijn een vorm van topische hormoonsubstitutietherapie: ze bevatten het vrouwelijke hormoon estradiol, dat wordt gebruikt ter vervanging van het natuurlijke estradiol, dat na de menopauze in het lichaam afneemt. In de EU zijn deze crèmes met een hoge sterkte estradiol al een aantal jaren toegelaten voor de behandeling van symptomen van vaginale atrofie bij postmenopauzale vrouwen. Ze worden in Bulgarije, Duitsland, Estland, Hongarije, Kroatië, Letland, Litouwen, Oostenrijk, Slowakije en Tsjechië onder de volgende namen in de handel gebracht: Linoladiol, Linoladiol N, Linoladiol Estradiol, Estradiol Wolff en Montadiol.

Meer over de procedure

De beoordeling van crèmes die een hoge sterkte estradiol (0,01%) bevatten, werd op 11 april 2019 op verzoek van de Europese Commissie ingeleid krachtens [artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG](#).

In 2014 had het EMA een beoordeling van het risico op systemische absorptie bij het gebruik van crèmes met een hoge sterkte estradiol afgerond en maatregelen aanbevolen om het risico tot een

minimum terug te brengen, onder meer door het gebruik van de crèmes te beperken tot maximaal vier weken. In maart 2019 heeft het Hof van Justitie van de Europese Unie de conclusies van de beoordeling om procedurele redenen echter gedeeltelijk nietig verklaard. Hoewel het Hof van Justitie de wetenschappelijke conclusies niet in twijfel heeft getrokken, heeft de gedeeltelijke nietigverklaring ertoe geleid dat sommige van de maatregelen die waren genomen om het risico tot een minimum te beperken, ongeldig werden verklaard.

De beoordeling werd aanvankelijk uitgevoerd door het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC), het comité dat verantwoordelijk is voor de evaluatie van veiligheidskwesties voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik, dat een aantal aanbevelingen heeft gedaan. Na een heronderzoek op verzoek van een van de houders van een vergunning voor het in de handel brengen, heeft het PRAC vervolgens zijn conclusies bevestigd.

De aanbevelingen van het PRAC werden toegezonden aan de Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures (geneesmiddelen voor menselijk gebruik) (CMD(h)), die de aanbevelingen op 30 januari 2020 met algemene stemmen heeft goedgekeurd. De CMD(h) is een orgaan waarin de lidstaten van de EU alsook IJsland, Liechtenstein en Noorwegen vertegenwoordigd zijn. De CMD(h) is verantwoordelijk voor het waarborgen van geharmoniseerde veiligheidsnormen voor geneesmiddelen die zijn toegelaten via nationale procedures.

De aanbevelingen van het PRAC zullen nu worden opgevolgd door de EU-lidstaten, IJsland, Liechtenstein en Noorwegen.