



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/48567/2020
30 stycznia 2020 r.

Potwierdzenie 4-tygodniowego limitu stosowania kremów zawierających estradiol o dużej mocy dawki

W dniu 16 stycznia 2020 r. działający przy EMA Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) potwierdził swoje zalecenie dotyczące ograniczenia czasu stosowania kremów o dużej mocy zawierających 100 µg/g (0,01%) estradiolu do pojedynczego kursu leczenia trwającego do 4 tygodni. Nastąpiło to po ponownym rozpatrzeniu zalecenia komitetu z października 2019 r., o co zwróciła się jedna z firm sprzedających kremy zawierające estradiol o dużej mocy dawki.

PRAC dokonał oceny dostępnych danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności kremów zawierających estradiol o dużej mocy dawki, stosowanych w leczeniu objawów atrofii pochwy u kobiet w okresie pomenopauzalnym. Dane dotyczące tych kremów wskazują, że u stosujących je kobiet po menopauzie stężenie estradiolu we krwi przekraczało właściwy zakres dla okresu pomenopauzalnego. PRAC stwierdził, że fakt wchłaniania estradiolu do krwiobiegu jest niepokojący i może wywołać działania niepożądane podobne do tych towarzyszących hormonalnej terapii zastępczej (HTZ). Działania niepożądane HTZ stosowanej doustnie lub przezskórną (systemy transdermalne) obejmują żylną chorobę zakrzepowo-zatorową (powstawanie zakrzepów krwi w żyłach), udar mózgu, raka endometrium (nowotwór wyściółki macicy) i raka piersi. Ponadto dostępne są ograniczone dane na temat bezpieczeństwa długotrwałego stosowania kremów zawierających estradiol o dużej mocy dawki. Dlatego też PRAC zalecił, aby produkty te stosować wyłącznie w ramach pojedynczego kursu leczenia trwającego maksymalnie 4 tygodnie.

PRAC zalecił uzupełnienie druków informacyjnych o tych kremach o nowe zalecenia. Ostrzeżenie, że lek jest przeznaczony do stosowania w ramach pojedynczego kursu leczenia trwającego do 4 tygodni, będzie umieszczone na zewnętrznym i wewnętrznym opakowaniu, a wielkość tubki zostanie ograniczona do 25 g, aby zapobiegać przekraczaniu zalecanego okresu leczenia.

Zalecenia PRAC zostały przyjęte przez CMDh¹ w drodze konsensusu i będą wdrażane bezpośrednio na szczeblu krajowym.

Informacje dla pacjentów

- Kremy zawierające estradiol o dużej mocy dawki (100 µg/g) podawane do pochwy należy stosować jedynie w ramach pojedynczego kursu leczenia trwającego nie dłużej niż 4 tygodnie. Wynika to z

¹ Grupa koordynacyjna ds. procedur wzajemnego uznania i zdecentralizowanej — produkty stosowane u ludzi.



tego, że estradiol zawarty w tych kremach może wchłaniać się do krwiobiegu i zwiększać ryzyko działań niepożądanych.

- Nie należy stosować kremów zawierających estradiol o dużej mocy dawki, jeśli jednocześnie przyjmuje się inną HTZ.
- W przypadku jakichkolwiek pytań dotyczących leczenia należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą.

Informacje dla pracowników opieki zdrowotnej

- Nie należy przepisywać kremów zawierających estradiol o dużej mocy dawki (100 µg/g) na dłużej niż pojedynczy 4-tygodniowy kurs leczenia z uwagi na ryzyko związane z ogólnoustrojową ekspozycją na estradiol.
- Dane farmakokinetyczne dotyczące kremów zawierających estradiol o dużej mocy dawki do stosowania douchowego wykazują ogólnoustrojową ekspozycję na estradiol, którego stężenie przekracza właściwy zakres dla okresu pomenopauzalnego (nawet pięciokrotność górnej granicy referencyjnego stężenia estradiolu w surowicy u kobiet w okresie pomenopauzalnym wynoszącego 10–20 pg/ml).
- Ogólnoustrojowa ekspozycja na estradiol może wiązać się z działaniami niepożądanymi podobnymi do tych towarzyszących doustnej i przezskórnej HTZ, takimi jak przerost/rak endometrium, rak piersi i jajnika oraz incydenty zakrzepowo-zatorowe.
- Nie należy przepisywać kremów zawierających estradiol o dużej mocy dawki razem z innymi lekami stosowanymi w HTZ.

Więcej informacji o lekach

Kremy z estradiolem będące przedmiotem tej oceny zawierają 100 mikrogramów estradiolu na gram leku.

Produkty te są rodzajem hormonalnej terapii zastępczej – zawarty w kremach żeński hormon estradiol uzupełnia niedobór naturalnego estradiolu, którego stężenie spada w okresie pomenopauzalnym. Kremy zawierające estradiol o dużej mocy dawki już od wielu lat są obecne na rynku UE i stosowane w leczeniu objawów atrofii pochwy u kobiet po menopauzie. Są one wprowadzone na rynek w Austrii, Bułgarii, Chorwacji, Estonii, na Litwie, Łotwie, w Niemczech, Republice Czeskiej, na Słowacji i Węgrzech pod następującymi nazwami handlowymi: Linoladiol, Linoladiol N, Linoladiol Estradiol, Estradiol Wolff i Montadiol.

Dalsze informacje o procedurze

Procedurę oceny kremów zawierających estradiol o dużej mocy dawki (0,01%) wszczęto w dniu 11 kwietnia 2019 r. na wniosek Komisji Europejskiej zgodnie z [art. 31 dyrektywy 2001/83/WE](#).

W 2014 r. EMA zakończyła analizę ryzyka ogólnoustrojowego wchłaniania w przypadku kremów zawierających estradiol o dużej mocy dawki i wydała zalecenia dotyczące minimalizacji ryzyka, w tym zalecenie, by stosować te kremy nie dłużej niż przez 4 tygodnie. Niemniej w marcu 2019 r. Trybunał Sprawiedliwości Unii Europejskiej częściowo unieważnił wnioski z oceny ze względów proceduralnych.

Choć Trybunał Sprawiedliwości nie kwestionował wniosków naukowych, częściowe unieważnienie oznaczało, że niektóre środki minimalizacji ryzyka nie zostały zastosowane.

Ocenę przeprowadził najpierw Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC), odpowiedzialny za ocenę kwestii bezpieczeństwa leków stosowanych u ludzi, który wydał zbiór zaleceń. Po ponownej ocenie na wniosek jednego z podmiotów odpowiedzialnych PRAC potwierdził swoje wcześniejsze ustalenia.

Zalecenia PRAC zostały przesłane do Grupy koordynacyjnej ds. procedur wzajemnego uznania i zdecentralizowanej - produkty stosowane u ludzi (CMDh), która w dniu 30 stycznia 2020 r. przyjęła je w drodze konsensusu. CMDh to organ reprezentujący państwa członkowskie UE oraz Islandię, Liechtenstein i Norwegię. Grupa ta jest odpowiedzialna za ujednoczenie standardów bezpieczeństwa w odniesieniu do leków dopuszczonych do obrotu w wyniku procedur krajowych.

Zalecenia PRAC będą teraz wdrażane przez państwa członkowskie UE, Islandię, Liechtenstein i Norwegię.