



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/48567/2020
30 ianuarie 2020

Confirmarea limitei de patru săptămâni pentru utilizarea cremelor care conțin estradiol în concentrații mari

La 16 ianuarie 2020, comitetul EMA pentru siguranța medicamentelor (PRAC) a confirmat recomandarea de limitare a utilizării cremelor cu concentrație mare de estradiol 100 micrograme/gram (0,01 %) la un singur ciclu de tratament pe o perioadă de maximum 4-săptămâni. Confirmarea a fost emisă în urma reexaminării recomandării PRAC din octombrie 2019, care a fost solicitată de una dintre companiile care comercializează creme cu estradiol în concentrație mare.

PRAC a analizat datele disponibile privind siguranța și eficacitatea cremelor care conțin estradiol în concentrație mare, utilizate pentru tratarea simptomelor de atrofie vaginală la femeile care au trecut de menopauză. Datele privind aceste creme indică faptul că, la femeile în postmenopauză care utilizează cremele în cauză, nivelurile de estradiol în sânge sunt mai mari decât nivelurile normale postmenopauză. PRAC a concluzionat că absorbția de estradiol în fluxul sanguin reprezintă un motiv de îngrijorare și ar putea duce la reacții adverse asemănătoare cu cele observate în cazul terapiei de substituție hormonală (TSH). Printre reacțiile adverse ale TSH cu administrare orală sau transdermică (sub formă de plasturi) se numără tromboembolie venoasă (formarea de cheaguri de sânge în vene), accident vascular cerebral, cancer endometrial (cancer al mucoasei uterine) și cancer de sân. În plus, datele privind siguranța utilizării pe termen lung a cremelor care conțin estradiol în concentrație mare sunt limitate. Din motivele de mai sus, PRAC a recomandat ca aceste creme să se utilizeze numai într-un singur ciclu de tratament de maximum 4 săptămâni.

PRAC a recomandat ca informațiile de prescriere a cremelor în cauză să fie actualizate cu noile recomandări. Pe ambalajul secundar și pe cel primar al medicamentului va fi prevăzută o atenționare potrivit căreia medicamentul se utilizează numai într-un singur ciclu de tratament de maximum 4 săptămâni, iar dimensiunea tubului va fi limitată la 25 de grame pentru a preveni utilizarea pe o durată mai lungă decât cea recomandată.

Recomandările PRAC au fost adoptate de CMDh¹ prin consens și vor fi puse în aplicare direct la nivel național.

Informații pentru pacienți

- Cremele cu aplicare intravaginală care conțin estradiol în concentrație mare (100 micrograme/gram) se utilizează numai într-un singur ciclu de tratament de maximum

¹ Grupul de coordonare pentru procedura de recunoaștere reciprocă și procedura descentralizată – Medicamente de uz uman



4 săptămâni. Aceasta se datorează faptului că hormonul estradiol din cremele respective poate fi absorbit în fluxul sanguin și poate spori riscul de reacții adverse.

- Nu utilizați crema care conține estradiol în concentrație mare dacă luați deja un alt medicament ca TSH (terapie de substituție hormonală).
- Dacă aveți întrebări privind tratamentul, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

Informații pentru personalul medical

- Din cauza riscurilor asociate cu expunerea sistemică la estradiol, cremele care conțin estradiol în concentrație mare (100 micrograme/gram) nu trebuie prescrise decât pentru un singur ciclu de tratament de 4 săptămâni.
- Datele farmacocinetice privind cremele pentru utilizare intravaginală care conțin estradiol în concentrație mare indică o expunere sistemică la estradiol, cu niveluri mai mari decât limita normală postmenopauză (de până la cinci ori peste limita superioară a nivelurilor serice de referință ale estradiolului postmenopauză de 10-20 pg/ml).
- Expunerea sistemică la estradiol ar putea fi asociată cu reacții adverse asemănătoare cu cele cauzate de medicamentele folosite în TSH, cu administrare orală și transdermică, cum ar fi hiperplazie endometrială/carcinom endometrial, cancer de sân și de ovare și evenimente tromboembolice.
- Cremele care conțin estradiol în concentrație mare nu trebuie prescrise în combinație cu alte medicamente folosite în TSH.

Informații suplimentare despre medicamente

Cremele care conțin estradiol vizate de această evaluare conțin 100 de micrograme de estradiol pe gram de cremă.

Acestea sunt un tip de terapie de substituție hormonală pentru uz topic și conțin hormonul feminin estradiol, utilizat pentru a înlocui estradiolul produs în mod natural, al cărui nivel în organism scade după menopauză. Cremele respective, care conțin estradiol în concentrație mare, sunt autorizate în UE de câțiva ani pentru tratamentul simptomelor de atrofie vaginală la femei în postmenopauză.

Medicamentele sunt comercializate în Austria, Bulgaria, Croația, Republica Cehă, Estonia, Germania, Ungaria, Letonia, Lituania și Slovacia, sub următoarele denumiri comerciale: Linoladiol, Linoladiol N, Linoladiol Estradiol, Estradiol Wolff și Montadiol.

Informații suplimentare despre procedură

Evaluarea cremelor care conțin estradiol în concentrație mare (0,01 %) a fost inițiată la 11 aprilie 2019, la solicitarea Comisiei Europene, în temeiul [articolului 31 din Directiva 2001/83/CE](#).

EMA a finalizat evaluarea riscurilor de absorbție sistemică pentru cremele care conțin estradiol în concentrație mare în 2014 și a recomandat măsuri pentru reducerea la minimum a acestora, inclusiv limitarea utilizării cremelor la maximum 4 săptămâni. Totuși, Curtea de Justiție a Uniunii Europene a anulat parțial concluziile evaluării, din motive procedurale, în martie 2019. Deși Curtea de Justiție nu a

contestat concluziile științifice, anularea parțială a dus la invalidarea unor măsuri luate pentru reducerea la minimum a riscurilor.

Evaluarea a fost efectuată inițial de Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC), care răspunde de evaluarea aspectelor privind siguranța medicamentelor de uz uman și care a formulat o serie de recomandări. În urma reexaminării solicitate de unul dintre deținătorii autorizației de punere pe piață, PRAC a confirmat ulterior concluziile sale.

Recomandările PRAC au fost transmise Grupului de coordonare pentru procedura de recunoaștere reciprocă și procedura descentralizată – Medicamente de uz uman (CMDh), care le-a adoptat prin consens la data de 30 ianuarie 2020. CMDh este un organism care reprezintă statele membre ale UE, precum și Islanda, Liechtenstein și Norvegia, și care răspunde de asigurarea unor standarde de siguranță armonizate pentru medicamentele autorizate prin proceduri naționale.

În prezent, recomandările PRAC vor fi puse în aplicare de statele membre ale UE, precum și de Islanda, Liechtenstein și Norvegia.