



EMA/48567/2020  
30. januar 2020

## Potrjena štiritedenska omejitev uporabe krem z visoko vsebnostjo estradiola

16. januarja 2020 je Odbor za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) agencije EMA potrdil svoje priporočilo o omejitvi uporabe krem z visoko vsebnostjo estradiola 100 mikrogramov/gram (0,01 %) na eno samo obdobje uporabe do štirih tednov. Omenjena potrditev je rezultat ponovnega pregleda priporočila iz oktobra 2019, ki ga je zahtevala ena od družb, ki tržijo kremo z visoko vsebnostjo estradiola.

Odbor PRAC je pregledal razpoložljive podatke o varnosti in učinkovitosti krem z visoko vsebnostjo estradiola, ki se uporabljajo za zdravljenje simptomov atrofije nožnice pri ženskah po menopavzi. Podatki o teh kremah kažejo, da so bile ravni estradiola v krvi pri ženskah po menopavzi, ki jih uporabljajo, višje od normalnih pomenopavznih ravni. Odbor PRAC je zaključil, da je absorpcija estradiola v kri zaskrbljujoča in ima lahko podobne neželene učinke, kot jih opažajo pri hormonski nadomestni terapiji (HNT). Neželeni učinki zdravil za HNT, ki se jemljejo peroralno ali transdermalno (kot obliži), vključujejo vensko tromboembolijo (nastajanje krvnih strdkov v venah), kap, raka endometrija (raka maternične sluznice) in raka dojke. Poleg tega so na voljo omejeni varnostni podatki o dolgotrajni uporabi krem z visoko vsebnostjo estradiola. Iz teh razlogov je odbor PRAC priporočil, da se lahko te kreme uporabljajo samo za enkratno obdobje zdravljenja, ki traja največ štiri tedne.

Odbor PRAC je priporočil, da se v podatke o predpisovanju teh krem vključijo nova priporočila. Opozorilo, da se lahko zdravilo uporablja samo za enkratno obdobje zdravljenja do štiri tedne, bo dodano na zunanjo in notranjo ovojnino, velikost tube pa bo omejena na 25 gramov, da bi preprečili daljšo uporabo od priporočene.

Priporočila odbora PRAC je soglasno sprejela skupina CMDh<sup>1</sup>, uveljavljena pa bodo neposredno na nacionalni ravni.

### Informacije za bolnike

- Krema z visoko vsebnostjo estradiola (100 mikrogramov/gram) za uporabo v nožnici se lahko uporabljajo samo za enkratno obdobje zdravljenja, ki traja največ štiri tedne. Razlog za to je, da se lahko hormon estradiol v teh kremah absorbira v kri in poveča tveganje za neželene učinke.
- Krema z visoko vsebnostjo estradiola ne uporabljajte, če že jemljete drugo zdravilo za HNT (hormonska nadomestna terapija).

---

<sup>1</sup> Skupina za usklajevanje za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek – zdravila za uporabo v humani medicini.



- Če imate kakršna koli vprašanja glede zdravljenja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Informacije za zdravstvene delavce**

- Kreme z visoko vsebnostjo estradiola (100 mikrogramov/gram) se zaradi tveganja, povezanega s sistemsko izpostavljenostjo estradiolu, ne smejo predpisovati za dalj kot za enkratno štiritjedensko obdobje zdravljenja.
- Farmakokinetični podatki o kremah z visoko vsebnostjo estradiola za intravaginalno uporabo kažejo sistemsko izpostavljenost estradiolu v ravneh, ki presegajo normalen pomenopavzni razpon (do petkrat nad zgornjo mejo referenčne pomenopavzne serumske ravni estradiola 10–20 pg/ml).
- Sistemska izpostavljenost estradiolu je lahko povezana z neželenimi učinki, podobnimi kot pri peroralnih in transdermalnih zdravilih za HNT, npr. hiperplazijo/karcinomom endometrija, rakom dojke in jajčnikov ter trombemboličnimi dogodki.
- Kreme z visoko vsebnostjo estradiola se ne smejo predpisovati z drugimi zdravili za HNT.

---

### **Več o teh zdravilih**

Kreme, ki vsebujejo estradiol in jih zajema ta pregled, vsebujejo 100 mikrogramov estradiola na gram kreme.

So vrsta topične hormonske nadomestne terapije: vsebujejo ženski hormon estradiol, ki se uporablja za nadomeščanje naravnega estradiola, katerega raven v telesu po menopavzi upade. Te kreme z visoko vsebnostjo estradiola so v EU odobrene že vrsto let za zdravljenje simptomov atrofije nožnice pri ženskah po menopavzi. Zdravila se v Avstriji, Bolgariji, na Hrvaškem, Češkem, v Estoniji, Nemčiji, na Madžarskem, v Latviji, Litvi in na Slovaškem tržijo pod naslednjimi trgovskimi imeni: Linoladiol, Linoladiol N, Linoladiol Estradiol, Estradiol Wolff in Montadiol.

### **Več o postopku**

Pregled krem z visoko vsebnostjo estradiola (0,01 %) se je začel 11. aprila 2019 na zahtevo Evropske komisije v skladu s [členom 31 Direktive 2001/83/ES](#).

Agencija EMA je leta 2014 opravila pregled tveganj, povezanih s sistemsko absorpcijo krem z visoko vsebnostjo estradiola, in priporočila ukrepe za zmanjšanje teh tveganj, vključno z omejitvijo uporabe krem na največ štiri tedne. Marca 2019 pa je Sodišče Evropske unije iz postopkovnih razlogov delno razveljavilo zaključke pregleda. Čeprav Sodišče ni izrazilo dvomov o znanstvenih zaključkih, delna razveljavitev pomeni, da so bili nekateri ukrepi za zmanjšanje tveganja razveljavljeni.

Pregled je najprej opravil Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (odbor PRAC), ki je odgovoren za presojo varnostnih vprašanj v zvezi z zdravili za uporabo v humani medicini, in podal več priporočil. Po ponovnem pregledu, ki ga je zahteval eden od imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom, je odbor PRAC pozneje potrdil svoje zaključke.

Priporočila odbora PRAC so bila poslana Skupini za usklajevanje za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek – zdravila za uporabo v humani medicini (skupini CMDh), ki je 30. januarja 2020 stališče soglasno sprejela. Skupina CMDh je organ, ki zastopa države članice EU

ter Islandijo, Lihtenštajn in Norveško. Odgovorna je za zagotovitev usklajenih varnostnih standardov za zdravila, ki so odobrena po nacionalnih postopkih.

Priporočila odbora PRAC bodo zdaj uveljavile države članice EU, Islandija, Lihtenštajn in Norveška.