

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de medicamentos para uso tópico que contienen altas concentraciones de estradiol

En mayo de 2012, Alemania (BfArM) solicitó la evaluación de la relación riesgo/beneficio global de los medicamentos que contienen altas concentraciones de estradiol (E2) indicados para uso tópico en el tratamiento de la atrofia vaginal (de aplicación intravaginal y en la piel de la vulva y la vagina). Alemania mostró su preocupación por las altas concentraciones en sangre alcanzadas después de la aplicación de estos productos que contienen estradiol indicados solo para uso local, propias de productos autorizados para uso sistémico.

En este procedimiento se evaluaron dos grupos de productos, representados por Linoladiol N (crema, estradiol al 0,01 % p/p) y Linoladiol HN (crema, estradiol al 0,005 % p/p y prednisolona al 0,4 % p/p). Linoladiol N y Linoladiol HN están aprobados a través de procedimientos nacionales en distintos Estados miembros.

Medicamentos para uso tópico que contienen estradiol al 0,01 % p/p (Linoladiol N)

El CHMP tuvo en cuenta todos los datos disponibles de farmacocinética (FC), determinación de dosis, eficacia y seguridad, incluida la seguridad endometrial, de productos que contienen estradiol para administración intravaginal y/o administración en la piel de la vulva, así como también los riesgos bien conocidos de la terapia hormonal sustitutiva (THS) sistémica en la indicación terapéutica aprobada.

La aplicación intravaginal está avalada principalmente por dos estudios: el SCO 5109 y el SCO 5174.

El SCO 5109, un estudio de exploración, unicéntrico, de un solo periodo con estradiol, se realizó para determinar la biodisponibilidad del estradiol de Linoladiol N en 16 mujeres sanas posmenopáusicas de 45 a 70 años. El objetivo principal del estudio era calcular el grado de la exposición al estradiol tras la aplicación de la formulación de prueba de Linoladiol N.

Las variables principales fueron el AUC_{0-36} y la $C_{\delta máx}$ de estradiol; es decir, el grado de la exposición se calculó como el área bajo la curva de la concentración del estradiol ajustada respecto al valor basal y la concentración plasmática máxima de estradiol ajustada respecto al valor basal.

El valor *medio* del AUC_{0-36} (1285,2 pg/ml·h) y de la $C_{máx}$ (103,5 pg/ml) indican una exposición sistémica al estradiol con la crema intravaginal. Se determinaron las concentraciones séricas de estradiol, con los siguientes resultados medios: AUC_{0-36} ajustada respecto al valor basal, 900,8 pg/ml h; $C_{\delta máx}$ ajustada respecto al valor basal, 92,2 pg/ml. La media de la $C_{\delta máx}$ ajustada (92,2 pg/ml) ascendió al 89 % de la $C_{máx}$ total.

La concentración máxima de estradiol se alcanzó 6 horas después de la aplicación (mediana). En la mayoría de las participantes, 36 horas después de la aplicación, las concentraciones de estradiol habían caído hasta los valores basales previos a la aplicación. La concentración sérica media basal de estradiol era de 11,3 pg/ml. La concentración sérica media de estradiol a las 36 horas, el último punto cronológico en el que se extrajeron muestras de sangre, fue de 10,7 pg/ml.

El SCO 5174, un estudio posterior a la autorización, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos, investigó la eficacia y seguridad de Linoladiol N en el tratamiento de 48 mujeres posmenopáusicas con atrofia vaginal. La variable principal era el índice de maduración del epitelio vaginal (IMEV). Las variables secundarias fueron los síntomas de atrofia vaginal y el pH vaginal. En relación al IMEV, Linoladiol N fue significativamente superior al placebo (IMEV medio del grupo de Linoladiol N: basal, 24,47 %; el día 31, 64,23 %; grupo placebo: basal, 32,01 %; día 31, 37,17 %).

En este estudio, las concentraciones séricas medias de estradiol basales y el día 31 (es decir, 36 h después de la administración de la medicación del estudio el día 29) fueron de 6,4 pg/ml y 15,1 pg/ml, respectivamente, en el grupo de Linoladiol N y 4,4 pg/ml y 6,2 pg/ml, respectivamente, en el grupo placebo.

No se presentaron estudios sobre el uso cutáneo de Linoladiol N en la zona genital externa.

El CHMP señaló que los datos farmacocinéticos demostraban que el estradiol se absorbe tras la aplicación vaginal de Linoladiol N. Pueden esperarse efectos sistémicos, dado que los niveles de estradiol aumentan por encima de los niveles posmenopáusicos, que oscilan entre 10 y 20 pg/ml (¹).

Los niveles sistémicos de estradiol en estos dos estudios suscitaron preocupaciones. Del estudio SCO 5109 puede deducirse que la aplicación de Linoladiol N dos veces por semana induce niveles séricos de estradiol similares a los alcanzados con la THS. Además, en el estudio SCO 5174 se observó que las concentraciones séricas de estradiol no vuelven a los niveles basales hasta pasadas unas 36 h de la administración de Linoladiol N.

Se compararon los datos de farmacocinética con los de otros medicamentos de aplicación local. El CHMP señaló que la dosis de mantenimiento recomendada para Linoladiol N es 8 veces superior a la dosis de mantenimiento del anillo intravaginal de estradiol y los comprimidos vaginales de estradiol 25 mcg y 20 veces superior a la dosis de mantenimiento de los comprimidos vaginales de estradiol 10 mcg.

El CHMP estuvo de acuerdo con el TAC en que no debe contemplarse solo la dosis, sino también la absorción y las concentraciones sistémicas del estradiol de administración tópica. Se ha llevado a cabo un análisis histórico de los datos farmacocinéticos del estradiol tras la aplicación vaginal en varios estudios publicados. De los tres comparadores (comprimidos vaginales de 10 y 25 mcg y anillo intravaginal) contemplados, el estradiol en comprimidos vaginales de 25 mcg se asocia a la mayor exposición sistémica al estradiol y se comparó con la de Linoladiol N. Tras una dosis única de comprimidos vaginales de estradiol 25 mcg, la $C_{\text{máx}}$ no corregida respecto al valor basal fue de 206 pmol/l, mientras que la C_{media} no corregida respecto al valor basal durante las primeras 24 h fue de 86 pmol/l, de acuerdo con los estudios de Notelovitz (2002) y Nilsson y Heimer (1992). En comparación, tras una dosis única de Linoladiol N, la $C_{\text{máx}}$ no corregida respecto al valor basal fue de 393 pmol/l y la C_{media} no corregida respecto al valor basal durante las primeras 24 h fue de 178 pmol/l (Lauritzen, 1992; Göres, 1995 y Mazur, 2003).

Teniendo en cuenta los valores corregidos respecto al valor basal, la $C_{\text{máx}}$ y C_{media} en el intervalo de 24 h tras la administración del fármaco fueron de 175 pmol/l y 55 pmol/l, respectivamente, respecto a los comprimidos vaginales de estradiol 25 mcg, y 331 pmol/l y 120 pmol/l, respectivamente, respecto a Linoladiol N.

A pesar de las limitaciones asociadas a las comparaciones históricas con otros medicamentos de aplicación local, se puede concluir que la exposición al estradiol tras la administración de Linoladiol N es considerablemente mayor que tras la administración de otros productos para tratamiento intravaginal tópico que contienen dosis más bajas de estradiol. La exposición semanal es superior con Linoladiol N que con otros productos, lo que plantea problemas de seguridad, en particular considerando la posibilidad de una exposición prolongada en la práctica clínica diaria. No se investigó la farmacocinética del régimen posológico de Linoladiol N aplicado en la piel de la vulva, por lo que el CHMP consideró que la indicación debía restringirse solo al tratamiento vaginal (y no en la piel de la vulva) cuando haya fracasado el tratamiento con dosis inferiores de estrógenos y que la duración del tratamiento debía limitarse a 4 semanas. La sección correspondiente a la posología debe reflejar la información claramente.

¹ Clinical Gynaecologic Endocrinology and Infertility, 8e, Marc A Fritzand, Leon Speroff (Chapter 17: menopause and the peri-menopausal transition).

El CHMP señaló que la información disponible sobre la seguridad de Linoladiol es limitada y no se dispone de una evaluación prospectiva de la seguridad, en particular de la seguridad endometrial. En cuanto a los datos de farmacovigilancia, se han comunicado 11 casos en total, incluidas notificaciones espontáneas y casos descritos en la literatura científica. Sin embargo, no pueden extraerse conclusiones sobre la seguridad endometrial basadas en los datos posteriores a la comercialización, dado el bajo número de informes de casos para Linoladiol N y los casos de episodios endometriales que pueden inducir a error. Además de los problemas de seguridad endometrial, los riesgos conocidos de los productos que contienen estrógenos para la THS son cáncer de mama, cáncer de ovario, tromboembolia venosa y accidente cerebrovascular isquémico. Por ello, el CHMP consideró que, dados los riesgos potenciales asociados a la THS, las correspondientes secciones de la información sobre el producto deben contener información relativa a la supervisión, así como las advertencias adecuadas sobre, por ejemplo, la hiperplasia y el carcinoma endometriales y el cáncer de mama y de ovario.

Además, la restricción del uso de estos productos a 4 semanas se justifica por los datos clínicos disponibles actualmente. No obstante, dado que hasta la fecha no hay informes específicos sobre la seguridad y en vista de la conocida falta de sensibilidad de los informes espontáneos, solo cabe esperar los riesgos bien conocidos de la THS sistémica. La restricción de la indicación al uso intravaginal exclusivamente (y no en la piel de la vulva) cuando haya fracasado el tratamiento con dosis inferiores de estrógenos, así como la limitación de la duración del tratamiento, reflejan mejor los datos clínicos y científicos disponibles y los conocimientos clínicos actuales sobre el uso de productos con estradiol para administración tópica y de Linoladiol N.

Medicamentos para uso tópico que contienen estradiol al 0.005 % p/p y prednisolona al 0,4 % p/p (Linoladiol HN)

El CHMP también tuvo en cuenta los datos disponibles sobre Linoladiol HN, limitados principalmente a datos posteriores a la comercialización. No se han presentado estudios clínicos de FC/absorción de estradiol y prednisolona, determinación de dosis y eficacia de Linoladiol HN en las indicaciones terapéuticas aprobadas.

Linoladiol HN contiene las sustancias estradiol y prednisolona, por lo que puede esperarse un efecto antiinflamatorio de la prednisolona sobre la piel inflamada. Además, dado que contiene el corticosteroide prednisolona, solo se recomienda el uso de Linoladiol HN en tratamientos de corta duración (hasta 4 semanas). El CHMP consideró que Linoladiol HN puede seguir utilizándose en el tratamiento inicial de corta duración por vía externa de enfermedades cutáneas agudas leves de la zona genital femenina externa que cursan con inflamación, quemazón y picor, para las cuales estén indicados los corticosteroides de baja potencia y el estradiol a dosis bajas. Además, debe añadirse una clara indicación de la población de pacientes a los que está destinado el tratamiento (mujeres posmenopáusicas). El CHMP consideró también que la duración máxima del tratamiento deber seguir estando restringida a 4 semanas, y la sección correspondiente a posología debe informar claramente de que no se recomienda el tratamiento durante periodos superiores a 4 semanas.

Respecto al uso de Linoladiol HN para el tratamiento del liquen escleroso genital, el CHMP señaló que, a la luz de los conocimientos clínicos actuales sobre el tratamiento de este trastorno, el estradiol no es una opción terapéutica. El CHMP recomendó, por tanto, retirar esta indicación de la información sobre el producto.

Además, aunque Linoladiol HN contiene una concentración menor (la mitad) de estrógeno que Linoladiol N, el CHMP consideró que la información sobre el producto debía seguir reflejando advertencias adecuadas relativas a los riesgos de la THS. El producto debe utilizarse con precaución y sujeto a un seguimiento clínico, por ejemplo, en las pacientes con antecedentes de neoplasias malignas estrógeno-dependientes o tumores uterinos. Deben vigilarse los posibles efectos adversos sistémicos, así como la atrofia cutánea. No se recomienda el uso prolongado, que puede reflejarse en efectos indeseados como irritación cutánea, hipersensibilidad y oligometrorragia. La información sobre el producto aclara la naturaleza del principio activo, estradiol, como el estrógeno más potente y sus potenciales efectos cutáneos y también contiene información genética, de acuerdo con los conocimientos científicos actuales.

Relación riesgo/beneficio global

El Comité concluyó que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen estradiol al 0,01 % p/p para el tratamiento externo de corta duración de la atrofia vaginal en pacientes posmenopáusicas en las que ha fracasado al menos un tratamiento con estrógenos tópicos continúa siendo positiva, sujeta a las restricciones, advertencias y otros cambios en la información sobre el producto que se han acordado.

El Comité concluyó que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen estradiol al 0,005 % p/p y prednisolona al 0,4 % p/p para uso tópico en el tratamiento inicial de corta duración por vía externa de enfermedades cutáneas agudas leves de la zona genital femenina externa que cursan con inflamación, quemazón y picor, para las cuales estén indicados los corticosteroides de baja potencia y el estradiol a dosis bajas, continúa siendo positiva, sujeta a las restricciones, advertencias y otros cambios en la información sobre el producto que se han acordado.

Procedimiento de revisión

Tras la adopción del dictamen y las recomendaciones del CHMP en la reunión del CHMP de diciembre de 2013, solo se recibió de un TAC una solicitud de revisión para el medicamento Linoladiol N.

El TAC se mostró de acuerdo en limitar la duración máxima del tratamiento a 4 semanas y restringir la administración a la vía intravaginal exclusivamente, lo cual solventa los problemas relativos a los datos de exposición prolongada y la falta de datos de estudios para el tratamiento de la piel de la vulva.

Hubo dos puntos científicos de desacuerdo con el dictamen del CHMP abordados en los motivos del TAC para la revisión.

En primer lugar, el TAC no estaba de acuerdo con la indicación de restricción recomendada para Linoladiol N de *«Tratamiento de la atrofia vaginal producida por deficiencia de estrógenos en mujeres posmenopáusicas en las que haya fracasado al menos un tratamiento con estrógenos tópicos de inferior concentración»*. El TAC era favorable a la indicación inicial de *«Tratamiento de la atrofia vaginal producida por deficiencia de estrógenos en mujeres posmenopáusicas»*.

En segundo lugar, el TAC no estaba de acuerdo con la evaluación del CHMP del perfil global del producto Linoladiol N. Argumentó que el perfil farmacocinético, la exposición sistémica y los riesgos potenciales no deben evaluarse con relación a la THS sistémica, y que el uso tópico de Linoladiol N no puede compararse con el tratamiento sistémico de la THS. Por lo tanto, se mostraron en desacuerdo con algunas de las modificaciones que el CHMP propuso que se implementaran en la información del producto.

Las conclusiones del CHMP sobre estos puntos planteados en los argumentos de los TAC se ofrecen a continuación.

El CHMP realizó una nueva evaluación de los datos de eficacia disponibles para la indicación referida. En especial, el CHMP reevaluó los datos de farmacocinética disponibles, así como la comparación con los tratamientos existentes, de acuerdo con las directrices internacionales.

Las directrices clínicas ⁽²⁾ ⁽³⁾ proponen el uso de estrógenos tópicos, tras la falta de respuesta o una respuesta inadecuada a los lubricantes/hidratantes vaginales no hormonales o a otros tratamientos no hormonales. Los productos con altas dosis de estradiol como Linoladiol N no se tienen en cuenta específicamente en estas recomendaciones. Los autores afirman que en las mujeres posmenopáusicas que comunican únicamente síntomas vaginales, tales síntomas pueden tratarse de forma segura y eficaz con estrógenos a dosis bajas, con lo que se reducen los riesgos asociados a los tratamientos hormonales sistémicos de larga duración.

Respecto a los datos FC, los niveles sistémicos de estradiol son de interés debido a los problemas de seguridad bien conocidos. En el procedimiento de arbitraje se realizó una comparación entre los datos FC disponibles para Linoladiol N y otros medicamentos de aplicación local. En dicha comparación se incluyeron tres medicamentos de aplicación intravaginal: comprimidos vaginales de 10 mcg y 25 mcg y anillo intravaginal de 2 mg. Sobre las bases de la comparación facilitada de los valores de $C_{\text{máx}}$ y C_{media} para Linoladiol N, parece que la exposición sistémica al estradiol en el estado de equilibrio (dos veces a la semana) es unas 2,5 a 3 veces superior comparada con los comprimidos de 10 mcg y un 25 % superior para la crema Linoladiol N que para los comprimidos de 25 mcg. A pesar de las limitaciones asociadas a las comparaciones históricas, se puede deducir que la exposición sistémica al estradiol observada para Linoladiol N es superior a la inducida por otros productos con estradiol destinados al uso vaginal tópico. Los niveles sistémicos detectados para este producto cuando se administra dos veces a la semana son comparables a los de productos con una dosis de estradiol de rango medio. Actualmente se desconoce si la administración dos veces por semana (en la que se producen altas exposiciones sistémicas a los estrógenos dos veces a la semana) se traduce en un riesgo inferior a la administración diaria, lo que constituye un importante motivo de preocupación.

Los datos farmacocinéticos disponibles demuestran que el estradiol pasa a la circulación general tras la aplicación intravaginal de Linoladiol N. Los datos FC del estudio SCO 5174 indican que las concentraciones de estradiol a las 6 h de la aplicación ($C_{\text{máx}}$ 92,2 pg/ml) están muy por encima de los niveles posmenopáusicos recomendados y no descienden a los niveles basales 36 h después de la aplicación (probablemente reflejando niveles valle). Asimismo, se observaron descensos de los niveles de FSH y LH, lo que también refleja la existencia de una exposición sistémica importante.

Dado que la exposición sistémica observada con Linoladiol N es muy superior a la comunicada con otros productos con estradiol para uso intravaginal disponibles, se considera una medida de minimización del riesgo adecuada la práctica clínica restringir la duración del tratamiento a 4 semanas, a tenor de las preocupaciones por la seguridad existentes y las incertidumbres que genera la exposición sistémica al estradiol para este producto en la población de mujeres posmenopáusicas a la cual va destinado.

La exposición sistémica no es necesaria ni recomendable en el tratamiento tópico y plantea conocidos problemas de seguridad, reconocidos para la THS sistémica. Teniendo en cuenta la dosis mayor y la considerable exposición sistémica al estradiol, este producto es más comparable a los medicamentos de THS sistémicos desde el punto de vista de la seguridad. Dado que la atrofia vaginal producida por deficiencia de estrógenos en las mujeres posmenopáusicas es una enfermedad crónica, es de esperar

² Rees et al. EMAS clinical guide: Low-dose vaginal estrogens for postmenopausal vaginal atrophy. *Maturitas*. 2012; 73: 171–174.

³ Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*, 2013. 20(9): 888-902.

la recurrencia de los signos y síntomas al suspender el tratamiento con estrógenos. No puede descartarse un aumento del riesgo relacionado con los estrógenos debido al uso recurrente de este producto. Por tal motivo, el CHMP recomendó restringir el uso de este medicamento a solo 4 semanas (sin repetir el uso) y advertir que, si los síntomas de atrofia vaginal reaparecen, deberán tomarse en consideración otros tratamientos, bien productos tópicos con dosis más bajas de estradiol o no hormonales.

El Comité aceptó el argumento de los TAC de que, aunque las directrices clínicas actuales diferencian entre tratamientos con estrógenos de uso sistémico y tópico y recomiendan claramente los de uso tópico para este trastorno, no recomiendan una clasificación de los diferentes tratamientos tópicos. Así, una indicación de segunda línea tal y como se propuso en el dictamen inicial del CHMP, es decir, el uso de Linoladiol N cuando no haya dado resultado el tratamiento tópico con dosis bajas de estradiol, aunque prevista, no está explícitamente especificada en las directrices internacionales. El Comité, por tanto, acordó que la indicación debía ser «*Tratamiento de la atrofia vaginal producida por deficiencia de estrógenos en mujeres posmenopáusicas*», conforme a los argumentos del TAC, siempre que se incluya la restricción de la duración del uso de este medicamento a solo 4 semanas (sin repetir el uso) como se ha indicado más arriba.

Para reforzar el cumplimiento de esta corta duración del uso, el CHMP solicitó la retirada de los envases de 100 g en todos los Estados miembros en los que están autorizados estos productos, ya que se considera que el gran tamaño de esta presentación es excesiva según las nuevas recomendaciones sobre la duración del uso. Además, para reducir más todavía cualquier posible riesgo para la seguridad, se ha solicitado a los TAC que faciliten un plan detallado que incluya plazos cortos y concretos para la adaptación del tamaño de envase más pequeño (25 g), para incluir un aplicador en el envase, así como la retirada de los envases de 35 g y 50 g, en todos los Estados miembros de la UE en los que están actualmente autorizados.

Evaluación riesgo/beneficio global

Las directrices de tratamiento actuales para la atrofia vaginal recomiendan la aplicación local vaginal de estrógenos mínima dosis bajas, junto con lubricantes o hidratantes no hormonales. El tratamiento con estrógenos vaginales ha demostrado que mejora los signos y síntomas de la atrofia vaginal. A tenor de todos los datos disponibles hasta la fecha sobre la seguridad y eficacia de los medicamentos que contienen estradiol al 0,01 % p/p, el CHMP confirmó que la relación riesgo/beneficio es negativa, por lo que dicha relación continúa siendo favorable, sujeta a las restricciones, advertencias y otros cambios en la información sobre el producto y las medidas de minimización del riesgo que se han acordado.

Motivos para la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización

Considerando que

- El Comité ha seguido el procedimiento establecido en el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE para los medicamentos que contienen estradiol al 0,01 % p/p para uso tópico, así como los productos de combinación a dosis fijas que contienen estradiol al 0,005 % p/p y prednisolona al 0,4 % p/p para uso tópico.
- El Comité ha revisado todos los datos disponibles procedentes de los estudios clínicos y farmacoepidemiológicos, las publicaciones científicas y la experiencia posterior a la comercialización, incluidas las respuestas dadas por los titulares de las autorizaciones de

comercialización (TAC) por escrito y en exposiciones orales, sobre la eficacia y seguridad de estos medicamentos para uso tópico.

- Para los medicamentos que contienen estradiol al 0,01 % p/p para uso tópico, el Comité ha estimado que, a la vista de los datos disponibles en estos momentos, la relación riesgo/beneficio es favorable en la indicación autorizada actualmente, sujeta a las restricciones, advertencias y otros cambios en la información sobre el producto y las medidas de minimización del riesgo adicionales que se han acordado. En particular, cuando el tratamiento se utiliza para la atrofia vaginal en mujeres posmenopáusicas, su duración debe limitarse a 4 semanas y la administración debe hacerse solo por vía intravaginal. Además, se han actualizado las contraindicaciones y advertencias para ajustarlas a las directrices internacionales y a los conocimientos clínicos actuales sobre la seguridad de la THS, especialmente en lo que se refiere a tromboembolia y cáncer de mama y endometrio, así como la conocida falta de sensibilidad de las notificaciones espontáneas de efectos adversos.
- El Comité, para garantizar que los medicamentos que contienen estradiol al 0,01 % p/p para uso tópico no se administren durante periodos superiores a 4 semanas, ha impuesto la retirada del envase de 100 g en todos los Estados miembros de la UE en los que están autorizados estos productos. Además, se ha solicitado a los TAC que faciliten un plan detallado que incluya plazos cortos y concretos para la adaptación del tamaño de envase más pequeño (25 g), así como la retirada de los envases de 35 g y 50 g, en todos los Estados miembros de la UE en los que están actualmente autorizados.
- En el caso de los medicamentos que contienen estradiol al 0,005 % p/p y prednisolona al 0,4 % p/p para uso tópico, el Comité ha estimado que, a la vista de los datos sobre seguridad disponibles actualmente, estos productos deben utilizarse para el tratamiento inicial de corta duración por vía externa de enfermedades cutáneas agudas leves de la zona genital femenina externa en mujeres posmenopáusicas, para las cuales estén indicados los corticosteroides de baja potencia y el estradiol. Se propusieron restricciones, advertencias y otros cambios en la información sobre el producto para reflejar los conocimientos clínicos actuales sobre la seguridad de la THS, especialmente en lo que se refiere a tromboembolia y cáncer de mama y endometrio.
- El Comité es de la opinión de que los beneficios no superan los riesgos en la indicación de *liquen escleroso genital* para los medicamentos que contienen estradiol al 0,005 % p/p y prednisolona al 0,4 % p/p, de acuerdo con los conocimientos clínicos actuales, por lo que esta indicación debe suprimirse.

Por consiguiente, el Comité concluyó que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen estradiol al 0,01 % p/p para uso tópico, así como de los medicamentos que contienen estradiol al 0,005 % p/p y prednisolona al 0,4 % p/p para uso tópico, continúa siendo favorable, sujeta a variaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización consistentes en restricciones, advertencias y otros cambios en la información sobre el producto y las medidas de minimización del riesgo que se han acordado, según proceda.