

II lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Paikseks kasutuseks mõeldud östradiooli suure kontsentratsiooniga ravimite teadusliku hindamise üldkokkuvõte

2012. aasta mais esitas Saksamaa (BfArM) taotluse, et hinnata östradiooli (E2) suure kontsentratsiooniga ravimite, mis on näidustatud tupe atroofia paikseks raviks (tupesiseselt ja häbeme- ning tupenahale), kasulikkuse ja riski üldist tasakaalu. Saksamaa pidas probleemiks seda, et nende östradiooli sisaldavate ainult paikseks kasutuseks näidustatud ravimite kasutamisel suureneb manustamisel östradiooli kontsentratsioon veres, mida on täheldatud ainult süsteemseks kasutuseks müügiloo saanud ravimitel.

Menetluse käigus hinnati kahte ravimirühma, mille testravimitena kasutati ravimeid Linoladiol N (kreem, 0,01 massi% östradiooli) ja Linoladiol HN (kreem, 0,005 massi% östradiooli ja 0,4 massi% prednisolooni). Ravimitele Linoladiol N ja Linoladiol HN on erinevates liikmesriikides müügiluba antud riiklike menetluste käigus.

0,01 massi% östradiooli sisaldavad paikseks kasutuseks mõeldud ravimid (Linoladiol N)

Inimravimite komitee arvestas kõiki saadaolevaid andmeid östrogeeni sisaldavate tupesiseselt manustatavate ja/või tupe nahal kasutatavate ravimite farmakokineetika, annuse määramise, tõhususe ja ohutuse kohta (sh endomeetriumi ohutus) ning ka süsteemse hormoonasendusravi teadaolevate riskide kohta heakskiidetud näidustuste puhul.

Peamised tupesisesest kasutust toetavad uuringud on SCO 5109 ja SCO 5174.

Eksploratiivse ühekeskuselise ühe perioodiga östradiooli uuringu SCO 5109 eesmärk oli määrata östradiooli biosaadavus Linoladiol N-ist 16 tervel menopausijärgses eas naisel (vanuses 45–70). Uuringu peamine eesmärk oli hinnata östradiooli kokkupuute ulatust pärast analüüsitava ravimi Linoladiol N kasutamist.

Peamised muutujad olid östradiooli AUC_{0-36} ja $C_{\max}$, see tähendab, et kokkupuute ulatust hinnati alana, mis jääb östradiooli lähtejoone suhtes kohandatud kontsentratsioonikõvera alla ja östradiooli lähtejoone suhtes kohandatud maksimaalse plasmakontsentratsioonina.

AUC_{0-36} (1285,2 pg/ml·h) ja $C_{\max}$ (103,5 pg/ml) keskmised väärtused näitavad östradiooli süsteemset kokkupuudet tupesisesest kreemist. Östradiooli seerumikontsentratsioonid määrati järgmiste põhitulemustega: lähtejoone suhtes kohandatud AUC_{0-36} 900,8 pg/ml h, lähtejoone suhtes kohandatud $C_{\max}$ 92,2 pg/ml. $C_{\max}$ (92,2 pg/ml) kohandatud keskmine ulatus 89%-ini kogu $C_{\max}$ -st. Östradiooli suurem kontsentratsioon oli 6 tundi pärast kasutamist (mediaan). Kolmkümmend kuus tundi pärast ravimi manustamist oli östradiooli kontsentratsioon enamikul uuritavatel langenud annustamiseelsele lähtejoone kontsentratsioonile. Östradiooli seerumikontsentratsiooni keskmine lähtejoonel oli 11,3 pg/ml. Östradiooli keskmine seerumikontsentratsioon 36. tunnil ehk viimase vereproovi võtmise ajal oli 10,7 pg/ml.

Randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud paralleelrühmaga müügiloo järgses uuringus SCO 5174 uuriti Linoladiol N-i tõhusust ja ohutust 48 tupe atroofiaga menopausijärgses eas naise ravis; peamine testparameeter oli tupe küpsuse indeks. Teised testparameetrid olid tupe atroofia sümptomid ja tupe pH. Tupe küpsuse indeksit vaadates oli Linoladiol N platseebost statistiliselt oluliselt parema toimega (keskmine tupe küpsuse indeks Linoladiol N-i rühmas: lähtejoonel 24,47%, 31. päeval 64,23%; platseeborühmas: lähtejoonel 32,01%, 31. päeval 37,17%).

Selles uuringus oli östradiooli keskmine seerumikontsentratsioon Linoladiol N-i rühmas lähtejoonel ja 31. päeval (st umbes 36 tundi pärast uuritava ravimi manustamist 29. päeval) 6,4 pg/ml ja 15,1 pg/ml ning paltseborühmas vastavalt 4,4 pg/ml ja 6,2 pg/ml.

Linoladiol N-i kutaanse kasutuse kohta välimistel suguelunditel ei esitatud ühtegi uuringut.

Inimravimite komitee märkis, et farmakokineetiliste andmete järgi imendub östradiool pärast Linoladiol N-i vaginaalset manustamist. Tekkida võivad süsteemsed mõjud, sest östradiooli sisaldus tõuseb üle menopausijärgse sisalduse, mis jääb vahemikku 10–20 pg/ml.¹

Östradiooli süsteemne sisaldus nendes kahes uuringus tõstatas probleeme. Uuringu SCO 5109 põhjal järeldati, et ravimit kaks korda nädalas manustades võib täheldada östradiooli seerumisisaldust, mis sarnaneb süsteemse hormoonasendusravi omade. Lisaks täheldati uuringus SCO 5174, et östradiooli seerumikontsentratsioonid ei olnud 36 tundi pärast Linoladiol N-i manustamist langenud lähtejoone tasemetele.

Farmakokineetilisi andmeid võrreldi teiste paikselt kasutatavate ravimite omadega. Inimravimite komitee märkis, et Linoladiol N-i soovituslik säilitusannus on 8 korda suurem östradiooli 25 mcg tupetablettide ja östradiooli tüperõngaste omast ning 20 korda suurem östradiooli 10 mcg tupetablettide omast.

Inimravimite komitee nõustus müügiloa hoidjaga, et lisaks annusele peab arvestama ka paikselt manustatava östradiooli imendumist ja süsteemseid kontsentratsioone. Analüüsi östradiooli vaginaalse manustamise varasemaid farmakokineetilisi andmeid mitmest avaldatud uuringust. Arutluse all olevast kolmest võrdlusravimist (10 ja 25 mcg tupetabletid ning tüperõngas) on östradiooli suurima süsteemse kokkupuutega seostatud 25 mcg tupetablette ja neid võrreldi Linoladiol N-iga. Östradiooli 25 mcg tüperõngaste ühekordse manustamise järel oli C_{max} lähtejoone korrigeerimiseta 206 pmol/l, samas kui Notelovitzi (2002) ning Nilssoni ja Heimeri (1992) uuringute kohaselt on $C_{keskmine}$ lähtejoone korrigeerimiseta esimese 24 tunni jooksul 86 pmol/l. Linoladiol N-iga võrreldes oli C_{max} pärast ühte annust lähtejoone korrigeerimiseta 393 pmol/l ja $C_{keskmine}$ oli lähtejoone korrigeerimiseta esimese 24 tunni jooksul 178 pmol/l (Lauritzen, 1992; Göres, 1995 and Mazur, 2003).

Lähtejoone korrigeerimise väärtusi arvestades olid C_{max} ja $C_{keskmine}$ 24 tunni jooksul pärast ravimi manustamist östradiooli 25 mcg tüperõngaste puhul 175 pmol/l ja 55 pmol/l ning Linoladiol N-i puhul 331 pmol/l ja 120 pmol/l.

Hoolimata teiste paikselt manustatavate ravimite ajalooliste andmete võrdlemise piirangutest saab siiski järeldada, et kokkupuude östradiooliga pärast Linoladiol N-i manustamist on oluliselt suurem kui pärast teiste paikseks tipesiseseks raviks mõeldud östradiooli väiksema kontsentratsiooniga ravimite manustamist. Linoladiol N-i puhul on nädalane kokkupuude suurem kui teiste ravimitega ja see tekitab ohutusprobleeme, eriti kui arvestada pikaajalise süsteemse kokkupuute võimalust igapäevases kliinilises praktikas. Häbemenahal kasutatava Linoladiol N-i manustamisrežiimi farmakokineetikat ei uuritud ja seega otsustas inimravimite komitee, et näidustused peavad piirduma ainult tupe raviga (ja mitte hõlmama häbemenahka), kui ravi östrogeeni väiksema kontsentratsiooniga ravimitega ebaõnnestus, ning ravi maksimaalne kestus on neli nädalat. Arusaadav teave peab olema kirjas annustamise lõigus.

Inimravimite komitee märkis, et Linoladioli ohutuse kohta saadaolevad andmed on piiratud ja saadaval ei ole perspektiivseid ohutushinnanguid, eriti seoses emakalimaskestaga. Ravimiohutuse järelevalve andmetega seoses teatati kokku 11 juhtumist, sealhulgas spontaansed teated ja kirjanduses toodud juhtumid. Siiski ei saa turustamisjärgsete andmete põhjal teha järeldusi emakalimaskesta ohutuse kohta, sest Linoladiol N-i kohta on teatatud vähestest juhtumitest ja teated emakalimaskesta juhtumite kohta ei ole selged. Lisaks emakalimaskesta ohutuse probleemidele on östrogeeni

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

sisaldavate ravimite süsteemse hormoonasendusravi teadaolevad riskid rinnavähk, munasarjavähk, venoosne trombemboolia ja isheemiline insult. Seega otsustas inimravimite komitee, et arvestades kõigi hormoonasendusraviga seotud võimalike riskidega, tuleb ravimiteabe vastavatesse jaotistesse lisada teave järelevalve kohta ja asjakohased hoiatused, näiteks emakalimaskestas hüperplaasia, kartsinoomi, rinna- ja munasarjavähi kohta.

Lisaks on praegu saadaolevate kliiniliste andmete kohaselt õigustatud ravimite kasutuse piiramine 4 nädalaga. Kuna praeguseks ei ole esitatud spetsiifilisi ohutusteateid ja teada on spontaansete teadete tundlikkuse puudulikkus, võib eeldada ainult süsteemse hormoonasendusravi teadaolevate riskide teket. Näidustuse piiramine ainult tupesisese kasutusega (välistades häbemenaha) pärast väiksema östrogeeniannusega ravi ebaõnnestumist ja ravi kestuse piiramine kajastavad paremini saadaolevaid teaduslikke ja kliinilisi andmeid ning praeguseid kliinilisi teadmisi paiksest manustatavate östradioli sisaldavate ravimite ja Linoladiol N-i kohta.

0.005 massi% östradioli / 0.4 massi% prednisolooni sisaldavad paikseks kasutuseks mõeldud ravimid (Linoladiol HN)

Inimravimite komitee arvestas ka Linoladiol HN-i kohta saadaolevaid andmeid, mis hõlmavad peamiselt turustamisjärgseid andmeid. Kliinilisi uuringuid östradioli ja prednisolooni farmakokineetika/imendumise, annuse määramise ja Linoladiol HN-i tõhususe kohta heakskiidetud näidustuste puhul ei ole esitatud.

Linoladiol HN sisaldab nii östradioli kui ka prednisolooni ja prednisoloonil on põletikulisel nahal eeldatavalt põletikuvastane toime. Kuna ravim sisaldab kortikosteroidi prednisoloon, soovitatakse Linoladiol HN-i kasutada ainult lühiajaliseks raviks (kuni neli nädalat). Inimravimite komitee otsustas, et Linoladiol HN-i võib jätkuvalt kasutada algseks lühiajaliseks välimiseks raviks naiste välimise suguelundite akuutsete, mõõdukate, põletikuliste, põletustundega ja sügelusega nahahaiguste ravis, mille puhul on näidustatud nõrgatoimelised kortikosteroidid ja väike annus östradioli. Lisaks tuleb lisada arusaadav viide patsiendipopulatsiooni kohta (menopausijärgses eas naised), kelle raviks kreem näidustatud on. Lisaks otsustas inimravimite komitee, et ravi maksimaalne kestus on jätkuvalt neli nädalat ja annustamise lõigus peab olema arusaadav teave selle kohta, et pikem kui neljanädalane ravi ei ole soovitatav.

Linoladiol HN-i kasutamise kohta *lichen sclerosus genitalis*'e ravis märkis inimravimite komitee, et selle haiguse ravi praeguste kliiniliste teadmiste järgi ei ole östradiol ravivõimalus. Seega soovitas inimravimite komitee selle näidustuse ravimiteabest kustutada.

Kuigi Linoladiol HN-i östrogeeni kontsentratsioon on (poole) väiksem kui Linoladiol N-il, otsustas inimravimite komitee, et ravimiteave peab siiski hõlmama asjakohaseid hoiatusi hormoonasendusravi riskide kohta. Eeldatakse patsientide kliinilist jälgimist ja ettevaatlik tuleb olla näiteks patsientidega, kelle haigusloos on halvaloomulised östrogeeni suhtes tundlikud kasvaja või emakakasvaja. Jälgima peab võimalikke süsteemseid kõrvaltoimeid ja naha atroofiat. Pikaajaline kasutus ei ole soovitatav ja kõrvaltoimete hulka kuuluvad nahaärritus, ülitundlikkus ja määrimine. Praeguste teaduslike teadmiste põhjal on ravimiteabesse lisatud selgitused toimeaine östradioli kui kõige tugevama toimega östrogeeni omaduste kohta ja selle võimaliku mõju kohta nahale ning geneetiline teave.

Kasulikkuse ja riski üldine tasakaal

Komitee otsustas, et 0,01 massi% östradiooli sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal tupe atroofia lühiajalise välimise ravi korral menopausijärgses eas naistel, kui ravi vähemalt ühe östrogeeni sisaldava paikse ravimiga ebaõnnestus, on jätkuvalt positiivne, kui ravimiteabesse lisatakse piirangud ja hoiatused ning tehakse teised muudatused.

Komitee otsustas, et 0,005 massi% östradiooli ja 0,4 massi% prednisolooni sisaldavate paikseks kasutuseks mõeldud ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal naiste välimiste suguelundite akuutsete, mõõdukate, põletikuliste, põletustundega ja sügelusega nahahaiguste, mille puhul on näidustatud nõrgatoimelised kortikosteroidid ja väike annus östradiooli, algse välimise ravi korral on jätkuvalt positiivne, kui ravimiteabesse lisatakse piirangud ja hoiatused ning tehakse teised muudatused.

Taasläbivaatamise menetlus

Pärast inimravimite komitee arvamuse ja soovitude vastuvõtmist inimravimite komitee 2013. aasta detsembris toimunud koosolekul esitas ainult üks müügiloo hoidja taasläbivaatamise taotluse ravimi Linoladiol N-i kohta.

Müügiloo hoidja nõustus ravi maksimaalse kestuse neljanädalase piirangu ja ainult tupesiseses manustamise piiranguga, mis lahendavad pikaajalise kokkupuute andmete ja häbemenaha ravi kohta puuduvate uuringuandmete probleemi.

Müügiloo hoidja taasläbivaatamise põhjustes toodi kaks peamist teaduslikku lahkarvamust seoses inimravimite komitee arvamusega.

Peamiselt ei ole müügiloo hoidja nõus Linoladiol N-i näidustuse soovitusliku piiranguga „*Östrogeenipuudulikkuse põhjustatud tupe atroofia ravi menopausijärgses eas naistel, kui vähemalt üks ravikuur östrogeeni väikse kontsentratsiooniga paikse ravimiga on ebaõnnestunud*”. Müügiloo hoidja pooldas algset näidustust „*Östrogeenipuudulikkuse põhjustatud tupe atroofia ravi menopausijärgses eas naistel*”.

Teiseks ei nõustunud müügiloo hoidja inimravimite komitee antud Linoladiol N-i üldise profiili hinnanguga. Müügiloo hoidja väitis, et farmakokineetilist profiili, süsteemset kokkupuudet ja võimalikke riske ei tohi hinnata seoses süsteemse hormoonasendusraviga ning Linoladiol N-i paikset kasutust ei saa võrrelda süsteemse hormoonasendusraviga. Müügiloo hoidja ei nõustunud seetõttu teatud muudatustega, mis inimravimite komitee soovis teha ravimiteabesse.

Inimravimite komitee otsused müügiloo hoidja põhjustes toodud küsimuste kohta on allpool.

Inimravimite komitee hindas uuesti kõnealuse näidustuse tõhususe saadaolevaid andmeid. Inimravimite komitee pööras erilist tähelepanu olemasolevate farmakokineetiliste andmete kordushindamisele ja olemasolevate ravivõimaluste võrdlemisele kooskõlas rahvusvaheliste juhistega.

Kliinilistes juhistes^{2,3} tehakse ettepanek kasutada paikset östrogeenravi, kui ravivastus mittehormonaalsetele tupe lubrikantidele/niisutajatele ja muudele mittehormonaalsetele ravimitele puudus või ei olnud piisav. Juhistes ei käsitleta eraldi östradiooli suure annusega ravimeid, näiteks Linoladiol N-i. Autorid märgivad, et menopausijärgses eas naistel, kelle ainus kaebus on tupe sümptomid, saab neid sümptomeid ohutult ja tõhusalt ravida östrogeeni väikese annusega, mis vähendab pikaajalise süsteemse hormoonraviga seostatud riske.

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

Farmakokineetiliste andmetega seoses on teadaolevate ohutusprobleemide tõttu tähelepanu all östradioli süsteemne sisaldus. Esildismenetluse ajal võrreldi Linoladiol N-i saadaolevaid farmakokineetilisi andmeid teiste paikselts kasutatavate ravimite omadega. See võrdlus hõlmas kolme tipesiseselt kasutatavat ravimit: 10 mcg ja 25 mcg tupetabletid ning 2 mg tuperõngas. Linoladiol N-i muutujate C_{max} ja $C_{keskmine}$ väärtuste esitatud võrdluse põhjal näib, et östradioli süsteemne kokkupuude püsiva sisalduse (kaks korda nädalas) korral on 10 mcg tablettidega võrreldes umbes 2,5–3 korda suurem ja 25 mcg tablettidega võrreldes ligikaudu 25% suurem. Hoolimata ajalooliste andmete võrdlemise piirangutest saab järeldada, et Linoladiol N-i puhul täheldatud süsteemne kokkupuude on suurem kui teiste östradioli sisaldavate paikseks vaginaalseks kasutuseks mõeldud ravimite puhul. Selle ravimi puhul (manustamisel kaks korda nädalas) täheldatud süsteemne sisaldus on võrreldavad ravimitega, mille östradioli annus on keskmine. Praegu ei ole teada, kas manustamine kaks korda nädalas (süsteemne kokkupuude östrogeni suure annusega kaks korda nädalas) tähendab väiksemat riski kui kord päevas manustamine ja see on väga probleemne koht.

Saadaolevad farmakokineetilised andmed näitavad, et östradiol imendub pärast Linoladiol N-i tipesisest manustamist süsteemselt. Farmakokineetiliste andmete (uuring SCO 5174) kohaselt on östradioli kontsentratsioon 6 tundi pärast manustamist (C_{max} 92,2 pg/ml) menopausijärgses eas naiste soovituslikust sisaldusest oluliselt suurem ja kontsentratsioon ei langenud lähtejoone tasemetele 36 tunni möödumisel manustamisest (näitab tõenäoliselt minimaalset sisaldust). Samuti täheldati FSH ja LH väiksemat sisaldust, mis viitab vastavale süsteemsele kokkupuutele.

Kuna Linoladiol N-i puhul leitud süsteemne kokkupuude on oluliselt suurem kui teiste tipesiseseks kasutuseks mõeldud östradioli sisaldavate ravimite puhul, peetakse ravi kestuse piiramist nelja nädalani asjakohaseks riski minimeerimise meetmeks, arvestades teadaolevaid ohutusprobleeme ja ebamäärasust, mis on seotud östradioli süsteemse kokkupuutega ravimi sihtpopulatsioonil (menopausijärgses eas naised) kasutamisega.

Süsteemne kokkupuude ei ole paikse ravi puhul vajalik ega soovitatav ja see tõstatab ohutusprobleeme seoses süsteemse hormoonasendusravi soovitustega. See ravim on ohutuse seisukohast suurema annuse ja östradioli märkimisväärse süsteemse kokkupuute tõttu rohkem võrreldav süsteemses hormoonasendusravis kasutatavate ravimitega. Kuna menopausijärgses eas naiste östrogenipuudulikkusest tingitud tupe atroofia on krooniline, võivad sümptomid korduda, kui paikne östrogenravi peatatakse. Ei saa välistada östrogeniga seotud riskide suurenemist ravimi korduval kasutamisel. Seetõttu soovitas inimravimite komitee piirata nende ravimite kasutuse ainult 4 nädalani (mitte korduvalt kasutada) ja soovitas tupe atroofia sümptomite kordumisel kaaluda teisi ravivõimalusi, kasutades mittehormonaalseid või östradioli väiksema sisaldusega paikseid ravimeid.

Komitee nõustus müügiloo hoidja väitega, olgugi et praegustes kliinilistes juhistes eristatakse süsteemset ja paikset östrogenravi ning antud haiguse puhul soovitatakse selgelt paikset ravi, ei soovitata eri paiksete ravivõimaluste seadmist paremusjärjestusse. Seega ei ole inimravimite komitee algses arvamuses pakutud teise valiku näidustus (st Linoladiol N-i kasutus pärast paikse ravi ebaõnnestumist östrogeni väikse annusega) rahvusvahelistes juhistes sõnaselgelt märgitud, kuigi see on nii mõeldud. Seega nõustus komitee müügiloo hoidja põhjendustega ja näidustus võib olla „*Östrogenipuudulikkuse põhjustatud tupe atroofia ravi menopausijärgses eas naistel*“, kui ravimite kasutus piirdub 4 nädalaga (mitte korduv kasutus), nagu ülal mainitud.

Lühiajalise kasutuse jõustamiseks nõudis inimravimite komitee 100 g pakendite turult kõrvaldamist kõigis Euroopa Liidu liikmesriikides, kus ravimil on müügiluba, sest uute kasutussoovituste kohaselt ei ole kreemi suur pakend vajalik. Võimalike riskide täiendavaks minimeerimiseks on müügiloo hoidjatel palutud esitada üksikasjalik plaan, mis hõlmab täpset lühikest tähtaega väiksema pakendi (25 g) kasutuselevõtmiseks ja aplikaatori lisamiseks ning 35 ja 50 g pakendite turult kõrvaldamiseks kõigis Euroopa Liidu liikmesriikides, kus ravimil on praegu müügiluba.

Kasulikkuse ja riski üldine hindamine

Tupe atroofia praegused ravijuhised soovivad kasutada väikese sisaldusega paikseid vaginaalseid östrogene ja mittehormonaalseid lubrikante või niisutajaid. Vaginaalne östrogeenravi parandab tupe atroofia sümptomeid. Arvestades kõiki praegu saadaolevaid andmeid 0,01 massi% östradioli sisaldavate ravimite ohutuse ja tõhususe kohta, kinnitas inimravimite komitee, et ravimi kasulikkuse ja riski tasakaal jätkuvalt positiivne, kui ravimiteabesse lisatakse piirangud ja hoiatused ning tehakse teised muudatused ja kasutatakse riskivähendamismeetmeid.

Müügilubade tingimuste muutmise alused

Arvestades, et

- Komitee viis 0,01 massi% östradioli sisaldavate paikseks kasutuseks mõeldud ravimite ja fikseeritud annusega paikseks kasutuseks mõeldud kombineeritud ravimite, mis sisaldavad 0,005 massi% östradioli ja 0,4 massi% prednisolooni, menetluse läbi direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 alusel.
- Komitee vaatas üle kliiniliste uuringute, farmakoepidemioloogiliste uuringute, avaldatud kirjanduse, turustamisjärgse kogemuse (sealhulgas müügiloo hoidjate kirjalikult esitatud ja suuliste selgituste käigus antud vastused) kõik saadaolevad andmed nende paikseks kasutuseks mõeldud ravimite tõhususe ja ohutuse kohta.
- 0,01 massi% östradioli sisaldavate paikseks kasutuseks mõeldud ravimitega seoses jõudis komitee otsusele, et kasulikkuse ja riski tasakaal on praegu heakskiidetud näidustuste puhul saadaolevaid andmeid arvestades positiivne, kui ravimiteabesse lisatakse piirangud ja hoiatused ning tehakse teised muudatused ja võetakse täiendavad riskivähendamismeetmed. Piirangud hõlmavad konkreetsemalt ravimi kasutamist tupe atroofia raviks menopausijärgses eas naistel, ravi kestust kuni neli nädalat ja ainult tupesisest manustamist. Lisaks on uuendatud vastunäidustusi ja hoiatusi, et arvestada rahvusvahelisi juhiseid ja praegused kliinilisi teadmisi süsteemse hormoonasendusravi ohutuse kohta, eriti mis puudutab trombembooliaid, rinna- ja endomeetriumivähki, ning teadaolevat spontaansete teadete tundlikkuse puudulikkust.
- Tagamaks, et 0,01 massi% östradioli sisaldavaid paikseks kasutuseks mõeldud ravimeid ei kasutata üle 4 nädala, käskis komitee kõigis Euroopa Liidu liikmesriikides, kus ravimitel on müügiluba, turult kõrvaldada 100 g pakendid. Lisaks peavad müügiloo hoidjad esitama üksikasjaliku plaani, mis hõlmab täpset lühikest tähtaega väiksema pakendi (25 g) kasutuselevõtmiseks ning 35 g ja 50 g pakendite turult kõrvaldamiseks kõigis Euroopa Liidu liikmesriikides, kus ravimil on praegu müügiluba.
- 0,005 massi% östradioli ja 0,4 massi% prednisolooni sisaldavate paikseks kasutuseks mõeldud ravimite puhul otsustas komitee, et arvestades praegu saadaolevaid ohutusandmeid, tohib neid ravimeid kasutada välimiste suguelundite akuutsete, mõõdukalt põletikuliste nahahaiguste algseks lühiajaliseks välimiseks raviks menopausijärgses eas naistel, kui näidustatud on nõrgatoimeliste kortikosteroidide ja östradioli kasutamine. Välja pakuti piirangute ja hoiatuste lisamine ravimiteabesse ning teiste muudatuste tegemine, et kajastada hormoonasendusravi ohutuse praeguseid kliinilisi teadmisi, eriti trombemboolia ning rinna- ja endomeetriumivähi kohta.

- Komitee on arvamisel, et *lichen sclerosus genitalis*'e puhul ei ole 0,005 massi% östradiooli ja 0,4 massi% prednisolooni sisaldavate ravimite kasulikkus suurem kui riskid, mis on kooskõlas praeguste kliiniliste teadmistega, ja seega tuleb see näidustus kustutada.

jõudis komitee järeldusele, et 0,01 massi% östradiooli sisaldavate paikseks kasutuseks mõeldud ravimite ning 0,005 massi% östradiooli ja 0,4 massi% prednisolooni sisaldavate paikseks kasutuseks mõeldud ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal on jätkuvalt positiivne, kui müügilubade tingimisi muudetakse. See hõlmab piirangute ja hoiatuste lisamist ravimiteabesse ning teiste muudatuste tegemist ja riskivähendamismeetmete kasutamist, kui vaja.