

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee paikallishoitoon tarkoitettuja lääkevalmisteita, joiden estradiolipitoisuus on suuri

Saksa (BfArM) pyysi toukokuussa 2012 tieteellistä arviointia emättimen kuivuuden paikallishoitoon (emättimensisäisesti sekä ulkosynnyttimien ja emättimen iholle) tarkoitettujen paljon estradiolia (E2) sisältävien lääkevalmisteiden yleisestä hyöty-riskisuhteesta. Saksa oli huolestunut siitä, että näistä estradiolia sisältävistä valmisteista, jotka ovat tarkoitettuja ainoastaan paikallishoitoon, imeytyy lääkeainetta suurina pitoisuuksina vereen, mikä on tarkoitettu tapahtuvaksi vain valmisteissa, jotka on hyväksytty systeemiseen käyttöön.

Tässä menettelyssä arvioitiin kaksi valmisteryhmää, joita edustivat Linoladiol N (voide, 0,01 painoprosenttia (w/w) estradiolia) ja Linoladiol HN (voide, 0,005 painoprosenttia (w/w) estradiolia ja 0,4 painoprosenttia (w/w) prednisolonia). Linoladiol N ja Linoladiol HN on hyväksytty kansallisten menettelyjen kautta eri jäsenvaltioissa.

Paikallishoitoon tarkoitettut 0,01 painoprosenttia (w/w) estradiolia sisältävät lääkevalmisteet (Linoladiol N)

Lääkevalmistekomitea otti huomioon kaikki saatavilla olevat tiedot emättimensisäisesti ja/tai ulkosynnyttimien iholle annosteltavien estradiolia sisältävien valmisteiden farmakokinetiikasta, annoksen määrittämisestä, tehosta ja turvallisuudesta, myös turvallisuudesta kohdun limakalvon osalta, sekä systeemisen hormonikorvaushoidon tunnetuista riskeistä hyväksytyssä käyttöaiheessa.

Emättimensisäistä käyttöä tukevat päätutkimukset ovat SCO 5109 ja SCO 5174.

Tutkimus SCO 5109 oli yhden jakson eksploratiivinen yksikeskustutkimus estradiolista, ja sen tarkoituksena oli määrittää estradiolin biologinen hyötyosuus Linoladiol N:sta 16 terveellä vaihdevuodet ylittäneellä 45–70-vuotiaalla naisella. Tutkimuksen ensisijaisena tavoitteena oli arvioida estradiolialtistuksen taso Linoladiol N -testivalmisteen levittämisen jälkeen.

Ensisijaisia muuttujia olivat estradiolin AUC_{0-36} ja $C_{\max}$, eli altistumisen tasoksi arvioitiin lähtötasoon mukautetun estradiolipitoisuuden käyrän ja lähtötasoon mukautetun suurimman estradiolin plasmapitoisuuden alapuolella oleva alue.

AUC_{0-36} :n keskiarvo (1285,2 pg/ml·h) ja $C_{\max}$:n keskiarvo (103,5 pg/ml) osoittavat, että altistuminen estradiolille on systeemistä emättimensisäistä voidetta käytettäessä. Estradiolin seerumipitoisuudet määritettiin seuraavien päätulosten avulla: lähtötasoon mukautettu AUC_{0-36} 900,8 pg/ml h, lähtötasoon mukautettu $C_{\max}$ 92,2 pg/ml. $C_{\max}$:n mukautettu keskiarvo (92,2 pg/ml) oli 89 prosenttia kokonais- $C_{\max}$:sta.

Estradiolin huippupitoisuus saavutettiin kuusi tuntia levittämisen jälkeen (mediaani). Estradiolipitoisuus oli 36 tuntia levittämisen jälkeen palannut annostelua edeltävään lähtöpitoisuuteen useimmilla tutkituilla henkilöillä. Estradiolin seerumipitoisuuden keskimääräinen lähtötaso oli 11,3 pg/ml. Estradiolin keskimääräinen seerumipitoisuus viimeisessä verinäytteessä, joka otettiin 36 tunnin kuluttua, oli 10,7 pg/ml.

Tutkimus SCO 5174 oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tutkimus, joka sisälsi verrokkiryhmän, ja jossa tutkittiin Linoladiol N:n tehoa ja turvallisuutta 48:lla vaihdevuodet ylittäneellä naisella, joilla oli kuiva emätin. Tutkimuksen ensisijainen testimuuttuja oli emättimen kypsyysindeksi. Toissijaisia testimuuttujia olivat muun muassa emättimen atrofiaan liittyvät oireet ja emättimen pH-arvo. Emättimen kypsyysindeksin osalta Linoladiol N oli tilastollisesti huomattavasti lumelääkettä tehokkaampi (emättimen keskimääräinen kypsyysindeksi

Linoladiol N:ä saaneessa ryhmässä: lähtötasolla 24,47 prosenttia, 31. päivänä 64,23 prosenttia; lumelääkeryhmässä: lähtötasolla 32,01 prosenttia, 31. päivänä 37,17 prosenttia).

Tässä tutkimuksessa estradiolin keskimääräinen seerumipitoisuus oli Linoladiol N -ryhmässä lähtötasolla 6,4 pg/ml ja 31. päivänä (eli noin 36 tuntia sen jälkeen, kun tutkimuslääke 29. päivänä annosteltiin) 15,1 pg/ml ja vastaavasti 4,4 pg/ml ja 6,2 pg/ml lumelääkeryhmässä.

Linoladiol N:n käytöstä ulkosynnyttimien pinnalle ei toimitettu tutkimuksia.

Lääkevalmistekomitea pani merkille, että farmakokineettiset tiedot osoittavat estradiolin imeytyvän sen jälkeen, kun Linoladiol N:ä on levitetty emättimeen. Systeemisiä vaikutuksia voidaan odottaa, koska estradiolitasot nousevat yli vaihdevuosisien jälkeisten tasojen, jotka vaihtelevat välillä 10–20 pg/ml¹.

Näiden kahden tutkimuksen systeemiset estradiolitasot herättivät huolta. Tutkimuksessa SCO 5109 havaittiin, että kaksi kertaa viikossa estradiolin seerumitasot olivat samat kuin hormonikorvaushoidossa saavutetut tasot. Lisäksi tutkimuksessa SCO 5174 todettiin, että estradiolin seerumipitoisuudet eivät olleet palanneet lähtötasoille noin 36 tuntia Linoladiol N:n antamisen jälkeen.

Farmakokineettisiä tietoja vertailtiin muihin paikallisesti käytettäviin lääkevalmisteisiin. Lääkevalmistekomitea pani merkille, että Linoladiol N:n suositeltu ylläpitoannos on noin kahdeksan kertaa suurempi kuin 25 mikrogrammaa estradiolia sisältävien emätinpuikkojen ja estradioliemätinrenkaan ylläpitoannos ja 20 kertaa suurempi kuin 10 mikrogrammaa estradiolia sisältävien emätinpuikkojen ylläpitoannos.

Lääkevalmistekomitea oli myyntiluvan haltijan kanssa samaa mieltä siitä, että annostuksen lisäksi paikallisesti annetun estradiolin imeytyminen ja systeemiset pitoisuudet ovat tärkeitä. Estradiolin farmakokineettisistä tiedoista emättimeen levittämisen jälkeen on tehty aiempia tietoja koskeva analyysi monien julkaistujen tutkimusten perusteella. Kolmesta edellä mainitusta verrokkilääkkeestä (10 ja 25 mikrogramman emätinpuikot ja emätinrenkas) 25 mikrogrammaa estradiolia sisältävissä emätinpuikoissa systeeminen altistus estradiolille on suurin, ja sitä verrattiin Linoladiol N:ään. Kun 25 mikrogrammaa estradiolia sisältäviä emätinpuikkoja oli annettu yksi annos, C_{max} oli ilman lähtötason korjausta 206 pmol/l, ja $C_{average}$ oli ilman lähtötason korjausta ensimmäisen 24 tunnin aikana 86 pmol/l Notelovitzin (2002) ja Nilssonin ja Heimerin (1992) tekemien tutkimusten mukaan. Yhden Linoladiol N -annoksen jälkeen C_{max} ilman lähtötason korjausta oli puolestaan 393 pmol/l, $C_{average}$ ilman lähtötason korjausta 24 ensimmäisen tunnin aikana oli 178 pmol/l (Lauritzen, 1992; Göres, 1995 ja Mazur, 2003).

Kun otetaan huomioon lähtötason korjatut arvot, 25 mikrogrammaa estradiolia sisältävien emätinpuikkojen osalta C_{max} oli 175 pmol/l ja $C_{average}$ 55 pmol/l 24 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta ja Linoladiol N:n osalta arvot olivat 331 pmol/l ja 120 pmol/l.

Aiempia vertailuja muiden paikallisesti annettavien lääkevalmisteiden kanssa koskevista rajoituksista riippumatta voidaan todeta, että altistus estradiolille Linoladiol N:n ottamisen jälkeen on huomattavasti suurempi kuin muiden emättimensisäiseen paikallishoitoon tarkoitettujen pienempinä annoksina käytettävien estradiolivalmisteiden ottamisen jälkeen. Viikoittainen altistus on Linoladiol N:ää käytettäessä suurempi kuin muilla valmisteilla, mikä herättää turvallisuuteen liittyviä huolia erityisesti, kun otetaan huomioon mahdollinen pitkäaikainen systeeminen altistus päivittäisessä kliinisessä käytännössä. Ulkosynnyttimien iholle annostellun Linoladiol N:n annostusohjelman farmakokinetiikkaa ei tutkittu, ja siksi lääkevalmistekomitea katsoi, että käyttöaihe on rajattava ainoastaan emättimen (eikä ulkosynnyttimien ihon) hoitoon sen jälkeen, kun pieniannoksinen estrogeenihoito ei ole

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

onnistunut, ja hoidon kesto on rajoitettava neljään viikkoon. Annostusta koskevassa kohdassa on annettava tästä selkeät ohjeet.

Lääkevalmistekomitea pani merkille, että Linoladiolin turvallisuudesta on vähän tietoa saatavilla ja että turvallisuudesta, erityisesti kohdun limakalvon osalta, ei ollut saatavilla prospektiivisia arviointitietoja. Lääkevalvontatiedoissa oli ilmoitettu yhteensä 11 tapausta, mukaan lukien spontaanit ilmoitukset ja kirjallisuudessa raportoidut tapausselostukset. Turvallisuudesta kohdun limakalvon osalta ei kuitenkaan voi tehdä johtopäätöksiä markkinoilletulon jälkeisten tietojen perusteella, koska Linoladiol N:aa koskevien tapausten ilmoitettu kokonaismäärä on pieni ja tapauksissa, joihin liittyy kohdun limakalvotapahtumia, on epäselvyyksiä. Kohdun limakalvoa koskevien turvallisuuteen liittyvien huolenaiheiden lisäksi hormonikorvaushoidossa käytettävien estrogeeniä sisältävien systeemisten valmisteiden tunnettuja riskejä ovat rintasyöpä, munasarjasyöpä, laskimoveritulppa ja iskeeminen aivohalvaus. Lääkevalmistekomitea katsoi siksi, että koska mahdolliset riskit liittyvät kaikkiin hormonikorvaushoitoihin, valmistetietojen asiaankuuluvassa osassa on esitettävä tiedot potilaiden seurannasta hoidon aikana ja asianmukaiset varoitukset esimerkiksi kohdun limakalvon liikakasvusta sekä kohtu-, rinta- ja munasarjasyövistä.

Myös näiden valmisteiden käytön rajoittaminen neljään viikkoon on perusteltua tällä hetkellä saatavilla olevien tietojen perusteella. Koska tähän mennessä ei kuitenkaan ole tehty nimenomaan turvallisuuteen liittyviä ilmoituksia ja koska spontaanit ilmoitukset eivät tunnetusti ole kovin tarkkoja, odotettavissa on ainoastaan tietoja systeemisen hormonikorvaushoidon hyvin tunnetuista riskeistä. Käyttöaiheen rajaaminen ainoastaan emättimensisäiseen käyttöön (eikä ulkosynnyttimien iholle), kun hoito miedommalla estrogeenivalmisteella on epäonnistunut, sekä hoidon keston rajoittaminen vastaavat paremmin saatavilla olevia tieteellisiä ja kliinisiä tietoja ja nykyistä kliinistä tietämystä paikallisesti annettavien estradiolia sisältävien valmisteiden ja Linoladiol N:n käytöstä.

Paikallishoitoon tarkoitettut 0,005 painoprosenttia (w/w) estradiolia ja 0,4 painoprosenttia (w/w) prednisolonia sisältävät lääkevalmisteet (Linoladiol HN)

Lääkevalmistekomitea otti myös huomioon Linoladiol HN:stä saatavilla olevat tiedot, jotka rajoittuivat pääasiassa markkinoilletulon jälkeisiin tietoihin. Linoladiol HN:n sisältämän estradiolin ja prednisolonin farmakokinetiikasta ja imeytymisestä, annoksen määrittämisestä ja tehosta hyväksytyissä käyttöaiheissa ei ole toimitettu kliinisiä tutkimuksia.

Linoladiol HN sisältää sekä estradiolia että prednisolonia, ja siitä on odotettavissa prednisolonin tulehdusta ehkäisevä vaikutus tulehtuneella iholla. Koska Linoladiol HN sisältää lisäksi kortikosteroidiprednisolonia, sitä suositellaan käytettäväksi vain lyhytaikaiseen hoitoon (enintään neljä viikkoa). Lääkevalmistekomitea katsoi, että Linoladiol HN:n käyttöä voidaan jatkaa naisten ulkoisten sukupuolielinten akuuttien, lievien, tulehduksellisten, polttelevien ja kutiavien ihotautien ensimmäisessä lyhytaikaisessa ulkoisessa hoidossa, jota varten heikkotehoiset kortikosteroidit ja pieniannoksinen estradioli ovat aiheenmukaisia. Valmistetietoihin on lisättävä myös selkeä viittaus potilasjoukkoon (vaihdevuodet ylittäneet naiset), joita on tarkoitus hoitaa. Lääkevalmistekomitea katsoi myös, että hoidon enimmäiskesto on edelleen rajattava neljään viikkoon, ja annostusta koskevassa kohdassa on ilmoitettava selkeästi, että yli neljän viikon hoitoa ei suositella.

Linoladiol HN:n käytöstä *lichen sclerosus genitalis* -taudin hoidossa lääkevalmistekomitea totesi, että kyseisen taudin hoitoa koskevan nykyisen kliinisen tietämyksen mukaan estradioli ei ole hoitovaihtoehto. Siksi lääkevalmistekomitea suositteli tämän käyttöaiheen poistamista valmistetiedoista.

Vaikka Linoladiol HN:ssä on estrogeenia (puolet) vähemmän kuin Linoladiol N:ssä, lääkevalmistekomitea katsoi myös, että valmistetiedoissa on edelleen oltava asianmukaiset varoitukset

hormonikorvaushoidon riskeistä. Kliinistä seuranta edellytetään ja varovaisuutta on noudatettava esimerkiksi sellaisten potilaiden hoidossa, joilla on ollut aiemmin pahalaatuisia estrogeeniin liittyviä kasvaimia tai kohdun kasvaimia. Mahdollisia systeemisiä sivuvaikutuksia ja ihon kuivuutta on seurattava. Pitkäaikaista käyttöä ei suositella, ja ihoärsytys, yliherkkyys ja vuoto on mainittava haittavaikutuksissa. Valmistetiedoissa on myös mainittava, että nykyisen tieteellisen tietämyksen mukaisesti vaikuttava aine estradioli on voimakkain estrogeeni, ja sen mahdolliset vaikutukset ihoon sekä geneettiset tiedot on ilmoitettava.

Yleinen hyöty-riskisuhde

Lääkevalmistekomitea totesi, että 0,01 painoprosenttia (w/w) estradiolia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde vaihdevuodet ylittäneiden potilaiden emättimen kuivuuden lyhytaikaisessa ulkoisessa hoidossa, kun vähintään yksi paikallinen estrogeenihoito on epäonnistunut, on edelleen suotuisa edellyttäen, että sovittuja rajoituksia, varoituksia ja valmistetietojen muutoksia noudatetaan.

Lääkevalmistekomitea totesi, että naisten ulkoisten sukupuolielinten akuuttien, lievien, tulehduksellisten, polttelevien ja kutiavien ihotautilien paikallishoitoon tarkoitettujen 0,005 painoprosenttia (w/w) estradiolia ja 0,4 painoprosenttia (w/w) prednisolonia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde vaihdevuodet ylittäneiden potilaiden hoidossa, jota varten on heikkotehoiset kortikosteroidit ja pieniannoksinen estradioli ovat aiheenmukaisia, on edelleen suotuisa edellyttäen, että sovittuja rajoituksia, varoituksia ja valmistetietojen muutoksia noudatetaan.

Uudelleenarviointimenettely

Kun lääkevalmistekomitea oli antanut lausunnon ja suositukset joulukuun 2013 kokouksessaan, yhdeltä myyntiluvan haltijalta saatiin uudelleenarviointipyyntö ainoastaan lääkevalmisteesta Linoladiol N.

Myyntiluvan haltija suostui rajoittamaan hoidon enimmäiskeston neljään viikkoon ja määrittämään antoreitin ainoastaan emättimensisäiseksi ja otti siten huomioon huolenaiheet, jotka liittyivät pitkäaikaista altistusta koskeviin tietoihin ja ulkosynnyttimien ihon hoidosta puuttuviin tutkimustietoihin.

Myyntiluvan haltijan uudelleenarviointiperusteet pohjautuivat kahteen tieteelliseen pääkohtaan, joista myyntiluvan haltija oli eri mieltä lääkevalmistekomitean lausunnon kanssa.

Ensimmäiseksi myyntiluvan haltija oli eri mieltä Linoladiol N:n käyttöaihetta koskevasta suosituksesta, jonka mukaan se rajoitetaan *"estrogeenin puutteesta johtuvan emättimen kuivuuden hoitoon vaihdevuodet ylittäneillä naisilla, kun vähintään yksi pieniannoksinen paikallinen estrogeenihoito on epäonnistunut"*. Myyntiluvan haltija kannatti alkuperäistä käyttöaihetta, joka koski *"estrogeenin puutteesta johtuvan emättimen kuivuuden hoitoa vaihdevuodet ylittäneillä naisilla"*.

Toiseksi myyntiluvan haltija oli eri mieltä lääkevalmistekomitean Linoladiol N -valmisteen yleistä profiilia koskevasta arvioinnista. Se katsoi, että farmakokineettistä profiilia, systeemistä altistusta ja mahdollisia riskejä ei pitäisi arvioida suhteessa systeemiseen hormonikorvaushoitoon ja että Linoladiol N:n paikallista käyttöä ei voi verrata systeemiseen hormonikorvaushoitoon. Näin ollen myyntiluvan haltija oli eri mieltä lääkevalmistekomitean ehdottamista tietyistä tuotetietoihin tehtävistä muutoksista.

Lääkevalmistekomitean päätelmät näistä myyntiluvan haltijan perusteluissa esitetyistä kohdista esitetään jäljempänä.

Lääkevalmistekomitea arvoi kyseessä olevasta käyttöaiheesta saatavilla olevat tehotiedot uudelleen. Se keskittyi uudelleenarvioinnissa erityisesti saatavilla oleviin farmakokineettisiin tietoihin sekä vertailuun saatavilla olevista hoidoista kansainvälisten ohjeiden mukaisesti.

Kliinisissä ohjessa ^{2,3} ehdotetaan, että paikallisesti käytettäviä estrogeenejä käytetään silloin, kun ei-hormonaalisista emätinvoiteista/-kosteutusaineista ja muista ei-hormonaalisista toimenpiteistä ei ole saatu vastetta tai kun sitä ei ole saatu riittävästi. Näissä suosituksissa ei oteta erityisesti huomioon Linoladion N:n kaltaisia tuotteita, joiden estradiolipitoisuus on suuri. Ohjeiden kirjoittajat toteavat, että vaihdevuodet ylittäneillä naisilla, jotka ilmoittavat ainoaksi vaivakseen emätinoireet, kyseisiä oireita voidaan hoitaa turvallisesti ja tehokkaasti pieniannoksisella estrogeenihoidolla, joka vähentää pitkäaikaiseen systeemiseen hormonihoitoon liittyviä riskejä.

Farmakokineettisten tietojen osalta estradiolin systeemisestä taso on tärkeä tunnettujen turvallisuushuoliensa vuoksi. Lausuntopyyntömenettelyssä verrattiin Linoladiol N:stä saatavilla olevia farmakokineettisiä tietoja muihin paikallisesti käytettäviin lääkevalmisteisiin. Vertailuun otettiin mukaan kolme muuta emättimensisäisesti käytettävää lääkevalmistetta: 10 mikrogramman ja 25 mikrogramman emätinpuikot ja 2 milligramman emätinrenas. Linoladiol N:n C_{max} - ja $C_{average}$ -arvojen vertailun perusteella näyttää siltä, että systeeminen altistus estradiolille säännöllisesti (kahdesti viikossa) käytettynä on noin 2,5–3 kertaa suurempi verrattuna 10 mikrogramman puikkoihin ja noin 25 prosenttia suurempi Linoladiol N -voiteessa kuin 25 mikrogramman puikoissa. Riippumatta aiempiin vertailuihin liittyvistä rajoituksista voidaan todeta, että Linoladiol N:ssa havaittu systeeminen altistus estradiolille on suurempi kuin muissa emättimessä paikallisesti käytettävissä estradiolivalmisteissa. Tämän kahdesti viikossa käytettävän valmisteen systeemisistä tasoja voidaan verrata niille valmisteille tarkoitettuihin tasoihin, joiden estradiolipitoisuus on keskiarvo. Tällä hetkellä ei tiedetä, onko kahdesta viikkoannoksesta (suuri systeeminen altistus estrogeenille kahdesti viikossa) aiheutuva riski pienempi kuin päivittäisannoksista aiheutuvat riskit, mikä on merkittävä huolenaihe.

Saatavilla olevat farmakokineettiset tiedot osoittavat, että estradioli imeytyy systeemisesti Linoladiol N:n emättimensisäisen levittämisen jälkeen. Farmakokineettiset tiedot tutkimuksesta SCO 5174 osoittavat, että estradiolipitoisuuksien huippu kuusi tuntia antamisen jälkeen (C_{max} 92,2 pg/ml) ylittää selkeästi suositellut vaihdevuosien jälkeiset tasot eikä se ole palannut takaisin lähtötasolle 36 tuntia antamisen jälkeen (heijastuu todennäköisesti pitoisuuksien kautta). Myös FSH- ja LH -hormonien vähennystä havaittiin, mikä osoittaa edelleen merkityksellistä systeemistä altistusta.

Koska havaittu Linoladiol N:n systeeminen altistus on paljon suurempi kuin muiden emättimensisäiseen käyttöön saatavilla olevien estradiolia sisältävien valmisteiden ilmoitettu altistus, hoidon rajoittaminen neljään viikkoon katsotaan asianmukaiseksi riskien minimointitoimenpiteeksi, kun otetaan huomioon tämän valmisteen systeemisestä estradiolialtistuksesta koskevat nykyiset turvallisuutta koskevat huolenaiheet ja epäselvyydet vaihdevuodet ylittäneiden naisten kohderyhmässä..

Systeemistä altistusta ei edellytetä eikä suositella paikallishoidossa, ja se herättää näin ollen systeemisen hormonikorvaushoidon turvallisuuteen liittyviä tunnistettuja huolenaiheita. Suuremman annoksen ja huomattavan systeemisen estradiolialtistuksen perusteella tätä valmistetta voi turvallisuuden kannalta verrata enemmänkin systeemisessä hormonikorvaushoidossa käytettäviin valmisteisiin. Koska estrogeenin puutteesta johtuva emättimen kuivuus vaihdevuodet ylittäneillä naisilla on krooninen sairaus, merkkien ja oireiden odotetaan uusiutuvan, kun paikallinen estrogeenihoito lopetetaan.. Tämän valmisteen toistuvan käytön aiheuttamaa estrogeeniin liittyvän riskin suurentumista ei näin ollen voida sulkea pois. Sen vuoksi lääkevalmistekomitea suositteli näiden

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

lääkevalmisteiden käytön keston rajoittamista ainoastaan neljään viikkoon (ei toistuvaa käyttöä) ja kehotti harkitsemaan vaihtoehtoisia hoitoja, kuten ei-hormonaalisia hoitoja tai estradiolia sisältäviä paikallisesti ja pienempänä annoksena annettavia valmisteita, jos emättimen kuivuuden oireita ilmenee uudelleen.

Lääkevalmistekomitea hyväksyi myyntiluvan haltijan väitteen siitä, että vaikka nykyisissä ohjeissa tehdäänkin ero systeemisten ja paikallisten käytettävien estrogeenihoidojen välillä ja vaikka tähän sairauteen suositellaan selkeästi paikallishoitoja, ohjeissa ei kuitenkaan anneta erilaisten paikallishoitojen paremmuussuosituksia. Siten lääkevalmistekomitean alkuperäisessä lausunnossa ehdotettua toissijaista käyttöaihetta – eli Linoladiol N:n käyttö sen jälkeen, kun paikallinen hoito pienellä estradioliannoksella on epäonnistunut - ei ole selitetty yksiselitteisesti kansainvälisissä ohjeissa, vaikka se onkin ollut tarkoituksena. Lääkevalmistekomitea hyväksyi siksi, että käyttöaihe voisi olla *"estrogeenin puutteesta johtuvan emättimen kuivuuden hoito vaihdevuodet ylittäneillä naisilla "* myyntiluvan haltijan perusteiden mukaan edellyttäen, että näiden lääkevalmisteiden käytön kesto rajoitetaan ainoastaan neljään viikkoon (ei toistuvaan käyttöön), kuten edellä on mainittu.

Tämän lyhytkestoisen käytön varmistamiseksi lääkevalmistekomitea vaati 100 gramman pakkauskokojen poistamista kaikissa EU:n jäsenvaltioissa, joissa valmisteet ovat saaneet myyntiluvan, koska voiteen suuri pakkauskoko katsotaan tarpeettomaksi käytön kestoa koskevien uusien suositusten nojalla. Muiden mahdollisten turvallisuusriskien vähentämiseksi edelleen myyntiluvan haltijoita on pyydetty toimittamaan yksityiskohtainen suunnitelma, joka sisältää täsmälliset lyhyet määrääajat pienempien pakkauskokojen (25 g) käyttöönnotolle, lisäämään pakkaukseen asettimen ja poistamaan 35 gramman ja 50 gramman pakkaukset kaikissa EU:n jäsenvaltioissa, joissa niillä on tällä hetkellä myyntilupa.

Yleinen hyöty-riskisuhteen arviointi

Emättimen kuivuuden nykyisissä hoito-ohjeissa suositellaan käyttämään paikallisia emätinestrogeeneja pieninä annoksina ei-hormonaalisten voiteiden tai kosteutusaineiden ohella. Emättimen estrogeenihoidon on osoitettu parantavan emättimen kuivuuden merkkejä ja oireita. Kaikkien 0,01 painoprosenttia (w/w) estradiolia sisältävien lääkevalmisteiden turvallisuudesta ja tehokkuudesta tähän mennessä saatavilla olevien tietojen perusteella lääkevalmistekomitea vahvisti, että niiden hyöty-riskisuhde pysyy suotuisana edellyttäen, että sovittuja rajoituksia, varoituksia, muutoksia valmistetietoihin ja riskien vähentämistoimenpiteitä noudatetaan.

Perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Direktiivin 2001/83/EY 31 artiklassa tarkoitetun menettelyn nojalla lääkevalmistekomitea tarkasteli 0,01 painoprosenttia (w/w) estradiolia sisältäviä paikallisesti käytettäviä lääkevalmisteita sekä kiinteäannoksisia paikallisesti käytettäviä yhdistelmävalmisteita, jotka sisältävät 0,005 painoprosenttia (w/w) estradiolia ja 0,4 painoprosenttia (w/w) prednisolonia.
- Lääkevalmistekomitea arvioi kaikki kliinisistä tutkimuksista, farmakoepidemiologisista tutkimuksista, julkaistusta kirjallisuudesta ja markkinoilletulon jälkeisistä kokemuksista, mukaan lukien myyntiluvan haltijoiden kirjallisesti toimittamat vastaukset ja suullisesti antamat selvitykset, saatavilla olevat tiedot kyseisten paikallisesti käytettävien lääkevalmisteiden tehokkuudesta ja turvallisuudesta.

- Paikallisesti käytettävien 0,01 painoprosenttia (w/w) estradiolia sisältävien lääkevalmisteiden osalta lääkevalmistekomitea katsoi, että tällä hetkellä saatavilla olevien tietojen perusteella hyöty-riskisuhde on suotuisa nykyisessä hyväksytyssä käyttöaiheessa edellyttäen, että sovittuja rajoituksia, varoituksia ja muita muutoksia valmistetietoihin sekä riskien edelleen vähentämisen toimenpiteitä noudatetaan. Erityisesti kun hoito koskee emättimen kuivuutta vaihdevuodet ylittäneillä naisilla, hoidon kesto on rajoitettava neljään viikkoon ja valmiste on määrättävä käytettäväksi vain emättimensisäisesti. Vasta-aiheet ja varoitukset on myös päivitetty, ja niissä on otettu huomioon kansainväliset ohjeet ja nykyinen kliininen tietämys systeemisen hormonikorvaushoidon turvallisuudesta erityisesti tromboembolian ja rinta- ja kohtusyövän osalta sekä haittavaikutuksia koskevien spontaanisten ilmoitusten tunnettu epätarkkuus.
- Lääkevalmistekomitea halusi varmistaa, että paikallisesti käytettäviä 0,01 painoprosenttia (w/w) estradiolia sisältäviä lääkevalmisteita ei käytetä yli neljän viikon jaksoissa, ja määräsi poistamaan 100 gramman pakkauskoon kaikissa EU:n jäsenvaltioissa, joissa valmisteilla on myyntilupa. Myyntiluvan haltijoita on lisäksi pyydetty toimittamaan yksityiskohtainen suunnitelma, joka sisältää täsmälliset lyhyet määrääjat pienempien pakkauskokojen (25 g) käyttöönotolle ja 35 gramman ja 50 gramman pakkauskokojen poistamiselle kaikissa EU:n jäsenvaltioissa, joissa niillä on tällä hetkellä myyntilupa.
- Paikallisesti käytettävien 0,005 painoprosenttia (w/w) estradiolia ja 0,4 painoprosenttia (w/w) prednisolonia sisältävien lääkevalmisteiden osalta lääkevalmistekomitea katsoi tällä hetkellä saatavilla olevien turvallisuustietojen perusteella, että kyseisiä valmisteita tulisi käyttää vaihdevuodet ylittäneillä naisilla ulkoisten sukupuolielinten akuuttien, lievien ja tulehduksellisten ihotautien ensimmäisessä lyhytaikaisessa ulkoisessa hoidossa, jota varten heikkotehoiset kortikosteroidit ja estradioli ovat aiheenmukaisia. Valmistetietoihin ehdotettiin myös rajoituksia, varoituksia ja muita muutoksia, jotta otettaisiin huomioon hormonikorvaushoidon turvallisuutta koskevat nykyiset kliiniset tiedot erityisesti tromboembolian ja rinta- ja kohtusyövän osalta.
- Lääkevalmistekomitea katsoo, että nykyisten kliinisten tietojen perusteella *lichen sclerosus genitalis* -sairauden hoidossa 0,005 painoprosenttia (w/w) estradiolia ja 0,4 painoprosenttia (w/w) prednisolonia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty ei ole niiden riskejä suurempi, ja siksi tämä käyttöaihe on poistettava.

Näin ollen lääkevalmistekomitea katsoi, että paikallisesti käytettävien 0,01 painoprosenttia (w/w) estradiolia sisältävien lääkevalmisteiden sekä paikallisesti käytettävien 0,005 painoprosenttia (w/w) estradiolia ja 0,4 painoprosenttia (w/w) prednisolonia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde pysyy suotuisana edellyttäen, että myyntiluvan ehtoihin tehdään muutos, joka sisältää sovitut rajoitukset, varoitukset ja muut muutokset valmistetietoihin sekä sovitut riskinvähentämistoimenpiteet soveltuvien osin.