

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique des médicaments à usage topique contenant de l'estradiol fortement concentré

En mai 2012, l'Allemagne (BfArM) a demandé l'évaluation du rapport bénéfice/risque global des médicaments contenant de l'estradiol fortement concentré (E2) indiqués pour un usage topique dans le traitement de l'atrophie vaginale (par voie intravaginale et sur la peau de la vulve et du vagin). L'Allemagne craignait que ces produits contenant de l'estradiol, qui ne sont indiqués que pour une utilisation locale, présentent une concentration sanguine élevée après application, ce qui n'est observé qu'avec les produits autorisés pour un usage systémique.

Deux groupes de produits représentés par Linoladiol N (crème, 0,01 % en poids d'estradiol), et Linoladiol HN (crème, 0,005 % en poids d'estradiol et 0,4 % en poids de prednisolone) ont été évalués dans cette procédure. Linoladiol N et Linoladiol HN sont approuvés dans le cadre de procédures nationales dans différents États membres.

Médicaments à usage topique contenant 0,01 % en poids d'estradiol (Linoladiol N)

Le CHMP a pris en compte toutes les données disponibles relatives à la pharmacocinétique, la recherche de dose, l'efficacité et la sécurité, notamment la sécurité sur l'endomètre, des produits contenant de l'estradiol pour administration intravaginale et/ou pour administration sur la peau de la vulve, et également les risques bien connus du traitement hormonal substitutif (THS) par voie systémique dans l'indication thérapeutique approuvée.

Les principales études étayant une application intravaginale sont des études SCO 5109 et SCO 5174.

L'étude SCO 5109, une étude exploratoire, monocentrique, sur une seule période d'observation portant sur l'estradiol a été effectuée pour déterminer la biodisponibilité de l'estradiol dans Linoladiol N chez 16 femmes post-ménopausées en bonne santé âgées de 45 à 70 ans. L'objectif principal de l'étude était d'estimer l'étendue de l'exposition à l'estradiol après application de la formulation d'essai Linoladiol N.

Les principaux critères de l'étude étaient l' ASC_{0-36} et la $C_{\delta max}$ d'estradiol, c'est-à-dire que l'étendue de l'exposition a été estimée comme étant l'aire sous la courbe de la concentration d'estradiol ajustée par rapport aux valeurs initiales et la concentration plasmatique maximale d'estradiol ajustée par rapport aux valeurs initiales.

Les valeurs moyennes de l' ASC_{0-36} (1285,2 pg/ml·h) et de la C_{max} (103,5 pg/ml) indiquent une exposition systémique à l'estradiol contenu dans la crème intravaginale. Les concentrations sériques d'estradiol ont été déterminées et ont conduit à une ASC_{0-36} ajustée par rapport à la valeur initiale de 900,8 pg/ml h et à une $C_{\delta max}$ ajustée par rapport à la valeur initiale de 92,2 pg/ml. La $C_{\delta max}$ moyenne ajustée (92,2 pg/ml) correspond à 89 % de la C_{max} totale.

La concentration maximale d'estradiol a été atteinte 6 heures après l'application (durée médiane). 36 heures après l'application, les concentrations d'estradiol avaient retrouvées leurs valeurs initiales avant administration de la dose chez la majorité des sujets. La concentration sérique moyenne initiale d'estradiol était de 11,3 pg/ml. La concentration sérique moyenne d'estradiol à 36 heures, qui correspond au dernier prélèvement de sang, était de 10,7 pg/ml.

Dans l'étude SCO 5174, une étude post-autorisation randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, en groupes parallèles portant sur l'efficacité et la sécurité de Linoladiol N dans le traitement de 48 femmes post-ménopausées présentant une atrophie vaginale, le paramètre d'essai principal était l'indice de maturation vaginale (IMV). Les paramètres d'essai secondaires comprenaient les symptômes d'atrophie vaginale et le pH vaginal. En ce qui concerne l'IMV, Linoladiol N a présenté une

supériorité statistiquement significative par rapport au placebo (IMV moyen du groupe traité par Linoladiol N: initial, 24,47 %; le 31ème jour, 64,23 %; IMV moyen du groupe placebo: initial, 32,01 %; le 31ème jour, 37,17 %).

Dans cette étude, les concentrations sériques moyennes d'estradiol initiales et le 31ème jour (c'est-à-dire environ 36 heures après l'administration du médicament étudié le 29ème jour) étaient de 6,4 pg/ml et de 15,1 pg/ml, respectivement, dans le groupe traité par Linoladiol N et de 4,4 pg/ml et de 6,2 pg/ml, respectivement, dans le groupe placebo.

Aucune étude n'a été soumise sur l'utilisation par voie cutanée de Linoladiol N dans les régions génitales externes.

Le CHMP a noté que les données pharmacocinétiques démontrent que l'estradiol est absorbé après une application vaginale de Linoladiol N. Des effets systémiques peuvent être attendus étant donné que les taux d'estradiol ont augmenté au-delà des taux post-ménopausiques qui sont compris entre 10 et 20 pg/ml.¹

Les taux systémiques d'estradiol obtenus dans ces deux études ont suscité des inquiétudes. Sur la base de l'étude SCO 5109, il a été conclu que des taux sériques d'estradiol deux fois par semaine similaires à ceux atteints dans le traitement hormonal substitutif (THS) par voie systémique sont observés. De plus, il a été observé dans l'étude SCO 5174 que les concentrations sériques d'estradiol n'étaient pas revenues à leurs valeurs initiales environ 36 heures après l'administration de Linoladiol N.

Une comparaison des données pharmacocinétiques avec d'autres médicaments pour application locale a été faite. Le CHMP a noté que la dose d'entretien recommandée pour Linoladiol N est d'environ 8 fois supérieure à la dose d'entretien des ovules vaginaux d'estradiol à 25 µg et de l'anneau vaginal d'estradiol et 20 fois supérieure à la dose d'entretien des ovules vaginaux d'estradiol à 10 µg.

Le CHMP a convenu avec le titulaire de l'AMM que non seulement la dose, mais aussi l'absorption et les concentrations systémiques de l'estradiol administré par voie topique sont importantes. Une analyse historique des données pharmacocinétiques de l'estradiol après application vaginale au travers de plusieurs études publiées a été effectuée. Parmi les trois comparateurs (les ovules vaginaux à 10 et 25 µg et l'anneau vaginal) examinés, les ovules vaginaux d'estradiol à 25 µg sont associés à l'exposition systémique à l'estradiol la plus élevée et ont été comparés à Linoladiol N. Après administration d'un unique ovule vaginal d'estradiol à 25 µg, la $C_{\max}$ sans correction par rapport à la valeur initiale était de 206 pmol/l, alors que la C_{moyenne} sans correction par rapport à la valeur initiale au cours des premières 24 heures était de 86 pmol/l, d'après les études de Notelovitz (2002) et Nilsson et Heimer (1992). En comparaison, après administration d'une dose unique de Linoladiol N, la $C_{\max}$ sans correction par rapport à la valeur initiale était de 393 pmol/l, la C_{moyenne} sans correction par rapport à la valeur initiale au cours des premières 24 heures était de 178 pmol/l (Lauritzen, 1992; Göres, 1995 et Mazur, 2003).

En prenant en compte les valeurs corrigées par rapport aux valeurs initiales, la $C_{\max}$ et la C_{moyenne} dans les 24 heures suivant l'administration du médicament étaient de 175 pmol/l et 55 pmol/l, respectivement pour les ovules vaginaux d'estradiol à 25 µg, et de 331 pmol/l et 120 pmol/l, respectivement pour Linoladiol N.

En dépit des limites des comparaisons historiques avec d'autres médicaments pour application locale, il peut être conclu que l'exposition à l'estradiol après administration de Linoladiol N est nettement supérieure à celle observée après administration d'autres produits à base d'estradiol plus faiblement dosés destinés à un traitement topique intravaginal. L'exposition hebdomadaire avec Linoladiol N est

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

supérieure à celle observée avec d'autres produits, et cela soulève des problèmes de sécurité, en particulier en ce qui concerne une possible exposition systémique prolongée dans la pratique clinique. La pharmacocinétique de la posologie de Linoladiol N administré sur la peau de la vulve n'a pas été étudiée et par conséquent le CHMP a estimé que l'indication doit être restreinte uniquement au traitement vaginal (et non sur la peau de la vulve) après échec d'un traitement par œstrogènes plus faiblement dosés, et la durée du traitement a été limitée à 4 semaines. Des informations claires doivent figurer dans la rubrique relative à la posologie.

Le CHMP a noté que les données disponibles sur la sécurité de Linoladiol sont limitées et aucune évaluation prospective de la sécurité, en particulier de la sécurité sur l'endomètre n'était disponible. En termes de données de pharmacovigilance, un total de 11 cas a été soumis, comprenant des notifications spontanées et des cas rapportés dans la littérature. Cependant, aucune conclusion concernant la sécurité sur l'endomètre ne peut être émise sur la base des données post-commercialisation, du fait du faible nombre total de cas signalés avec Linoladiol N et de cas confondus signalant des événements endométriaux. Outre les problèmes de sécurité sur l'endomètre, les risques connus des produits systémiques contenant des œstrogènes dans le cas du THS sont le cancer du sein, le cancer de l'ovaire, la thromboembolie veineuse et l'accident vasculaire cérébral ischémique. Par conséquent, le CHMP a estimé que, étant donné les risques potentiels liés à tous les THS, des informations relatives à la surveillance et des mises en garde appropriées, par exemple, sur l'hyperplasie et le carcinome de l'endomètre, les cancers du sein et de l'ovaire, doivent figurer dans la rubrique appropriée des informations sur le produit.

De plus, la restriction à une utilisation de 4 semaines de ces produits est justifiée par les données cliniques actuellement disponibles. Cependant, du fait de l'absence à ce jour de rapports de sécurité spécifiques et du manque connu de sensibilité des notifications spontanées, seuls les risques connus des THS par voie systémique sont attendus. La restriction de l'indication au seul usage intravaginal (et non sur la peau de la vulve) après échec d'un traitement par œstrogènes plus faiblement dosés, et la limitation de la durée du traitement, refléteront mieux les données scientifiques et cliniques disponibles et les connaissances cliniques actuelles sur l'utilisation des produits contenant de l'estradiol administrés par voie topique et de Linoladiol N.

Médicaments à usage topique contenant 0,005 % en poids d'estradiol / 0,4 % en poids de prednisolone (Linoladiol HN)

Le CHMP a également pris en compte les données disponibles relatives à Linoladiol HN, qui se limitaient principalement à des données post-commercialisation. Aucune étude clinique portant sur la pharmacocinétique/l'absorption de l'estradiol et de la prednisolone, la recherche de dose et l'efficacité de Linoladiol HN dans les indications thérapeutiques approuvées n'a été soumise.

Linoladiol HN contient à la fois de l'estradiol et de la prednisolone et un effet anti-inflammatoire de la prednisolone sur la peau enflammée peut être attendu. Par ailleurs, du fait de la teneur en prednisolone, qui est un corticostéroïde, l'utilisation de Linoladiol HN est recommandée uniquement pour un traitement à court terme (jusqu'à 4 semaines). Le CHMP a estimé que Linoladiol HN pourrait continuer à être utilisé dans le traitement initial externe à court terme des maladies de peau aiguës et légères, des inflammations, des brûlures et des démangeaisons de la peau de la région génitale externe chez la femme, pour lesquelles des corticostéroïdes à faible action et de l'estradiol faiblement dosé sont indiqués. De plus, il convient de mentionner clairement la population de patients (femmes post-ménopausées) destinée à être traitée. De plus, le CHMP a estimé que la durée maximale de traitement doit continuer à être restreinte à 4 semaines, et des informations claires indiquant qu'un traitement au-delà de 4 semaines n'est pas recommandé doivent figurer dans la rubrique relative à la posologie.

En ce qui concerne l'utilisation de Linoladiol HN dans le traitement du *lichen sclerosus genitalis*, le CHMP a noté que, conformément aux connaissances cliniques actuelles sur le traitement de cette affection, l'estradiol ne constitue pas une possibilité de traitement. Le CHMP a par conséquent recommandé de supprimer cette indication des informations sur le produit.

De plus, bien que Linoladiol HN contienne une concentration d'œstrogènes plus faible (de moitié) que Linoladiol N, le CHMP a estimé que les informations sur le produit doivent malgré tout refléter des mises en garde adéquates en ce qui concerne les risques d'un traitement substitutif hormonal. Une surveillance clinique est censé être effectuée et la prudence s'impose, par exemple, chez les patientes présentant des antécédents de tumeurs malignes œstrogéno-dépendantes ou de tumeurs malignes de l'utérus. Une vigilance particulière s'impose en ce qui concerne les effets indésirables éventuels et l'atrophie de la peau. Une utilisation prolongée n'est pas recommandée et une irritation de la peau, une hypersensibilité et des saignements vaginaux figuraient dans les effets indésirables. Une clarification quant à la nature du principe actif, l'estradiol, comme étant l'œstrogène le plus puissant, l'effet potentiel sur la peau et des informations génétiques figuraient également dans les informations sur le produit, en accord avec les connaissances scientifiques actuelles.

Rapport bénéfice / risque global

Le comité a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant 0,01 % en poids d'estradiol destinés au traitement externe à court terme de l'atrophie vaginale chez les patientes post-ménopausées, lorsqu'au moins un traitement par œstrogènes par voie topique a échoué, demeure favorable, sous réserve des restrictions, mises en garde et modifications apportées aux informations sur le produit convenues.

Le comité a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments à usage topique contenant 0,005 % en poids d'estradiol et 0,4 % en poids de prednisolone destinés au traitement initial externe à court terme des maladies de peau aiguës et légères, des inflammations, des brûlures et des démangeaisons de la peau de la région génitale externe chez les femmes post-ménopausées, pour lesquelles des corticostéroïdes à faible action et de l'estradiol faiblement dosé sont indiqués demeure favorable sous réserve des restrictions, mises en garde et modifications apportées aux informations sur le produit convenues.

Procédure de réexamen

Suite à l'adoption de l'avis et des recommandations du CHMP au cours de sa réunion de décembre 2013, une demande de réexamen du médicament Linoladiol N a été communiquée par le titulaire de l'AMM.

Le titulaire de l'AMM a convenu de limiter la durée maximale du traitement à 4 semaines et de restreindre la voie d'administration à l'administration intravaginale uniquement, ce qui permet de répondre aux préoccupations concernant les données d'exposition à long terme et les données manquantes quant au traitement de la peau de la vulve.

Deux principaux points de désaccord avec l'avis du CHMP ont été abordés dans les motifs de réexamen du titulaire de l'AMM.

En premier lieu, le titulaire de l'AMM était en désaccord avec la restriction recommandée de l'indication de Linoladiol N pour le «*traitement de l'atrophie vaginale due à un déficit en œstrogènes chez les femmes post-ménopausées lorsqu'au moins un traitement par œstrogènes plus faiblement dosés par*

voie topique a échoué». Le titulaire de l'AMM était favorable à l'indication initiale pour le «*traitement de l'atrophie vaginale due à un déficit en œstrogènes chez les femmes post-ménopausées*».

Deuxièmement, le titulaire de l'AMM était en désaccord avec l'évaluation du CHMP du profil global du produit Linoladiol N. Il a affirmé que le profil pharmacocinétique, l'exposition systémique et les risques potentiels ne doivent pas être évalués en cas de THS par voie systémique, et que l'usage topique de Linoladiol N ne peut pas être comparé au traitement THS par voie systémique. Il n'était donc pas d'accord avec certaines des modifications proposées par le CHMP, à inclure dans les informations sur le produit.

Les conclusions du CHMP sur ces points soulevés dans les motifs du titulaire de l'AMM sont indiquées ci-dessous.

Le CHMP a réalisé une nouvelle évaluation des données disponibles relatives à l'efficacité dans l'indication concernée. En particulier, le CHMP a réévalué les données pharmacocinétiques disponibles, ainsi que la comparaison avec les traitements existants en accord avec les lignes directrices internationales.

Les lignes directrices cliniques^{2,3} proposent l'utilisation d'œstrogènes par voie topique, après une absence de réponse ou une réponse insuffisante à des lubrifiants/agents hydratants vaginaux non hormonaux, et à d'autres interventions non hormonales. Les produits contenant une dose élevée d'œstradiol, tels que le Linoladiol N, ne sont pas spécifiquement pris en compte dans ces recommandations. Les auteurs affirment que chez les femmes post-ménopausées présentant comme seul désagrément des symptômes vaginaux, ces symptômes peuvent être gérés de façon sûre et efficace grâce à un traitement par œstrogènes faiblement dosés, qui réduit les risques associés à un traitement hormonal systémique à long terme.

En ce qui concerne les données pharmacocinétiques, les taux systémiques d'estradiol présentent un intérêt en raison des problèmes de sécurité bien connus. Au cours de la procédure de saisine, une comparaison des données pharmacocinétiques disponibles relatives à Linoladiol N avec d'autres médicaments pour application locale a été faite. Dans cette comparaison, trois autres médicaments pour application intravaginale ont été inclus: ovules vaginaux à 10 µg et 25 µg et anneau vaginal à 2 mg. D'après la comparaison fournie des valeurs de la C_{max} et de la $C_{moyenne}$ de Linoladiol N, il apparaît que l'exposition systémique à l'estradiol à l'état stable (deux fois par semaine) est environ 2,5 à 3 fois supérieure à celle des ovules à 10 µg et environ 25 % supérieure pour Linoladiol N sous forme de crème à celle des ovules à 25 µg. Malgré les limites inhérentes aux comparaisons historiques, il peut être conclu que l'exposition systémique à l'estradiol observée pour Linoladiol N est supérieure à celle observée pour d'autres produits à base d'estradiol destinés à un usage topique vaginal. Les taux systémiques observés pour ce produit avec une administration deux fois par semaine sont comparables à ceux observés pour les produits moyennement dosés en estradiol. On ne sait pas à l'heure actuelle si une administration deux fois par semaine (avec une forte exposition systémique aux œstrogènes deux fois par semaine) se traduit par un risque plus faible qu'une administration quotidienne et ceci représente un sujet de préoccupation important.

Les données pharmacocinétiques disponibles démontrent que l'estradiol est systématiquement absorbé après une application intravaginale de Linoladiol N. Les données pharmacocinétiques issues de l'étude SCO 5174 indiquent que les concentrations d'estradiol 6 heures après l'administration (C_{max} 92,2 pg/ml) sont bien supérieures aux taux recommandés chez les femmes post-ménopausées et n'étaient pas revenues à leurs valeurs initiales 36 heures après l'administration (reflétant probablement des niveaux

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

minimes). Des baisses des niveaux de FSH et de LH ont également été observées, ce qui reflète également l'existence d'une exposition systémique importante.

L'exposition systémique observée pour Linoladiol N étant bien supérieure à celle signalée pour d'autres produits contenant de l'estradiol disponibles destinés à un usage intravaginal, le fait de restreindre la durée du traitement à 4 semaines est considéré comme étant une mesure adéquate de minimisation des risques, compte tenu des problèmes de sécurité existant et des incertitudes inhérentes à l'exposition systémique à l'estradiol liée à ce produit dans la population cible des femmes post-ménopausées.

L'exposition systémique n'est ni requise ni conseillée pour un traitement par voie topique et soulève des problèmes notoires de sécurité reconnus pour le THS par voie systémique. Compte tenu de la dose plus élevée et de l'exposition systémique importante à l'estradiol, ce produit est davantage comparable aux produits destinés au THS par voie systémique d'un point de vue sécurité. Comme l'atrophie vaginale causée par le déficit en œstrogènes chez les femmes post-ménopausées est une affection chronique, la récurrence des signes et des symptômes est attendue lorsqu'un traitement par œstrogènes par voie topique est arrêté. Une augmentation du risque lié aux œstrogènes avec une utilisation récurrente de ce produit ne peut être exclue. Pour cette raison, le CHMP a recommandé de restreindre l'utilisation de ces médicaments à 4 semaines (pas d'utilisation répétée), et a conseillé d'envisager des traitements alternatifs, sans hormones ou à base de produits topiques contenant des doses plus faibles d'œstradiol, si les symptômes de cette atrophie vaginale réapparaissent.

Le comité a accepté l'argument du titulaire de l'AMM selon lequel, bien que les lignes directrices cliniques actuelles distinguent les traitements par voie systémique des traitements par voie topique à base d'œstrogènes et que les traitements par voie topique soient recommandés pour cette affection, elles ne recommandent pas un classement des différents traitements par voie topique. Une indication comme traitement de seconde ligne, telle que proposée dans l'avis initial du CHMP, c'est-à-dire une utilisation du Linoladiol N après échec d'un traitement par estradiol faiblement dosé par voie topique, même si elle est prévue, n'est pas explicitement mentionnée dans les lignes directrices internationales. Le comité a donc convenu que l'indication pourrait être le «*traitement de l'atrophie vaginale due à un déficit en œstrogènes chez les femmes post-ménopausées*», conformément aux motifs du titulaire de l'AMM, à condition que soit incluse une restriction de la durée d'utilisation de ces médicaments à 4 semaines (pas d'utilisation répétée), tel que mentionné ci-dessus.

Afin de mettre en œuvre cette courte durée d'utilisation, le CHMP a demandé le retrait des présentations de grande taille de 100 g dans tous les États membres de l'UE où les produits sont autorisés, étant donné que cette présentation sous forme de crème est considérée comme redondante, selon les nouvelles recommandations relatives à la durée d'utilisation. De plus, afin de minimiser encore davantage tout risque potentiel de sécurité, il a été demandé aux titulaires de l'AMM de fournir un plan détaillé indiquant des délais courts précis d'adaptation de la présentation de taille inférieure (25 g) pour ajouter un applicateur dans l'emballage et de retrait des présentations de 35 g et 50 g, dans tous les États membres de l'UE où elles sont actuellement autorisées.

Évaluation du rapport bénéfice/risque global

Les lignes directrices actuelles concernant le traitement de l'atrophie vaginale recommandent l'utilisation d'œstrogènes à faible dose en application locale vaginale, conjointement avec des lubrifiants ou des agents hydratants non hormonaux. Le traitement par œstrogènes par voie vaginale s'est révélé fournir une amélioration des signes et des symptômes de l'atrophie vaginale. Sur la base de l'ensemble des données disponibles sur la sécurité et l'efficacité des médicaments contenant 0,01 % en poids d'estradiol, à ce jour le CHMP a confirmé que le rapport bénéfice/risque demeure favorable sous réserve des restrictions, mises en garde, modifications apportées aux informations sur le produit et des mesures de minimisation des risques convenues.

Motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Considérant que

- Le comité a examiné la procédure de saisine formée au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE pour les médicaments contenant 0,01 % en poids d'estradiol à usage topique ainsi que les produits combinés à dose fixe contenant 0,005 % en poids d'estradiol et 0,4 % en poids de prednisolone à usage topique.
- Le comité a passé en revue toutes les données disponibles issues d'études cliniques, d'études pharmacoépidémiologiques, de publications de la littérature, de l'expérience acquise après commercialisation, y compris les réponses soumises par les titulaires des autorisations de mise sur le marché (titulaires des AMM) par écrit et lors d'explications orales, relatives à l'efficacité et à la sécurité de ces médicaments à usage topique.
- Pour les médicaments à usage topique contenant 0,01 % en poids d'estradiol, le comité a estimé qu'au vu des données actuellement disponibles, le rapport bénéfice/risque est favorable dans l'indication actuellement autorisée, sous réserves des restrictions, mises en garde et autres modifications apportées aux informations sur le produit et des mesures de minimisation des risques complémentaires convenues. En particulier, le traitement est applicable à l'atrophie vaginale chez les femmes post-ménopausées, la durée du traitement doit être limitée à 4 semaines et le produit est destiné uniquement à une administration par voie intravaginale. De plus, les contre-indications et les mises en garde ont été mises à jour pour tenir compte des lignes directrices internationales et des connaissances cliniques actuelles sur la sécurité du THS par voie systémique, en particulier en ce qui concerne la thromboembolie et les cancers du sein et de l'endomètre, ainsi que du manque connu de sensibilité des notifications spontanées d'événements indésirables.
- Afin de s'assurer que les médicaments à usage topique contenant 0,01 % en poids d'estradiol ne sont pas utilisés pendant des périodes plus longues que 4 semaines, le comité a imposé le retrait de la présentation de 100 g dans tous les États membres de l'UE où les produits sont autorisés. De plus, il a été demandé aux titulaires des AMM de fournir un plan détaillé indiquant des délais courts précis d'adaptation de la présentation de taille inférieure (25 g) et de retrait des présentations de 35 g et 50 g, dans tous les États membres de l'UE où elles sont actuellement autorisées.
- Pour les médicaments à usage topique contenant 0,005 % en poids d'estradiol et 0,4 % en poids de prednisolone, le comité a estimé qu'au vu des données de sécurité actuellement disponibles, ces produits doivent être utilisés dans le traitement initial externe à court terme des maladies de peau inflammatoires aiguës et légères de la région génitale externe chez les femmes post-ménopausées, pour lesquelles des corticostéroïdes à faible action et de l'estradiol sont indiqués. Des restrictions, des mises en garde et d'autres modifications apportées aux informations sur le produit ont été proposées pour refléter les connaissances cliniques actuelles sur la sécurité du THS, en particulier en ce qui concerne la thromboembolie et les cancers du sein et de l'endomètre.
- Le comité est d'avis que les bénéfices ne sont pas supérieurs aux risques dans l'indication «*lichen sclerosus genitalis*» pour les médicaments contenant 0,005 % en poids d'estradiol et 0,4 % en poids de prednisolone, conformément aux connaissances cliniques actuelles et cette indication doit donc être supprimée.

En conséquence, le comité a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments à usage topique contenant 0,01 % en poids d'estradiol ainsi que les médicaments à usage topique contenant 0,005 % en poids d'estradiol et 0,4 % en poids de prednisolone demeure favorable, sous réserve de modifications des termes des autorisations de mise sur le marché consistant en des restrictions, mises en garde, et autres modifications apportées aux informations sur le produit, ainsi que de mesures convenues de minimisation des risques, selon le cas.