



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/48567/2020
30. siječnja 2020.

Ograničenje primjene krema s visokom koncentracijom estradiola u trajanju od četiri tjedna potvrđeno

Odbor EMA-e za procjenu rizika u području farmakovigilancije (PRAC) potvrdio je 16. siječnja 2020. svoju preporuku za ograničenje primjene krema koje sadrže visoku koncentraciju estradiola od 100 mikrograma/gram (0,01 %) na jednokratno razdoblje liječenja do 4 tjedna. To je uslijedilo nakon preispitivanja preporuke od listopada 2019. koje je zatražila jedna od tvrtki koje stavljaju u promet kremu s visokom koncentracijom estradiola.

PRAC je pregledao dostupne podatke o sigurnosti i učinkovitosti krema koje sadrže visoku koncentraciju estradiola, koje se koriste za liječenje simptoma vaginalne atrofije u žena u postmenopauzi. Podatci o tim kremama pokazuju da su razine estradiola u krvi žena u postmenopauzi koje ih koriste bile veće od uobičajenih razina u postmenopauzi. PRAC je zaključio da je apsorpcija estradiola u krvotok zabrinjavajuća i da bi mogla rezultirati nuspojavama sličnim onima zabilježenima kod hormonske nadomjesne terapije (HRT). Nuspojave hormonske nadomjesne terapije koja se uzima oralno ili primjenjuje transdermalno (kao flasteri) uključuju vensku tromboemboliju (stvaranje krvnih ugrušaka u venama), moždani udar, rak endometrija (rak sluznice maternice) i rak dojke. Osim toga, sigurnosni podatci o dugotrajnoj primjeni krema s visokom koncentracijom estradiola ograničeni su. Iz tih razloga PRAC je preporučio da se te kreme smiju primjenjivati samo za jednokratno razdoblje liječenja u trajanju od najdulje 4 tjedna.

PRAC je preporučio da se informacije za propisivanje tih krema ažuriraju novim preporukama. Upozorenje da se lijek treba primjenjivati samo za jednokratno razdoblje liječenja u trajanju do 4 tjedna bit će navedeno na vanjskom i unutarnjem pakiranju, a veličina tube bit će ograničena na 25 grama kako bi se spriječila primjena dulja od preporučene.

CMDh¹ je konsenzusom prihvatio preporuke PRAC-a te će se one provesti izravno na nacionalnoj razini.

Informacije za bolesnike

- Kreme s visokom koncentracijom estradiola (100 mikrograma/gram) koje se primjenjuju unutar rodnice smiju se koristiti samo za jednokratno razdoblje liječenja u trajanju od najdulje 4 tjedna. Razlog je tomu što se hormon estradiol koji je sadržan u tim kremama može apsorbirati u krvotok i povećati rizik od nuspojava.

¹ Koordinacijska skupina za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove



- Nemojte primjenjivati kremu s visokom koncentracijom estradiola ako već uzimate drugi lijek za hormonsku nadomjesnu terapiju (HRT).
- Ako imate bilo kakvih pitanja povezanih s liječenjem, obratite se svojem liječniku ili ljekarniku.

Informacije za zdravstvene radnike

- Krema s visokom koncentracijom estradiola (100 mikrograma/gram) ne smiju se propisivati za dulje od jednokratnog razdoblja liječenja u trajanju od 4 tjedna zbog rizika povezanih sa sistemskim izlaganjem estradiolu.
- Farmakokinetički podatci o kremama s visokim koncentracijama estradiola za intravaginalnu primjenu pokazuju sistemsko izlaganje estradiolu, s razinama višim od fiziološkog raspona u postmenopauzi (do pet puta višima od gornje granične vrijednosti referentnih serumskih razina estradiola u postmenopauzi koje iznose 10 – 20 pg/ml).
- Sistemsko izlaganje estradiolu moglo bi biti povezano s nuspojavama sličnima onima oralnih i transdermalnih lijekova za hormonsku nadomjesnu terapiju, kao što su hiperplazija/karcinom endometrija, rak dojke i rak jajnika te tromboembolijski događaji.
- Krema s visokom koncentracijom estradiola ne smiju se propisivati s drugim lijekovima za hormonsku nadomjesnu terapiju.

Više o lijekovima

Krema koje sadrže estradiol obuhvaćene ovim ispitivanjem sadrže 100 mikrograma estradiola po gramu kreme.

Riječ je o vrsti topikalne hormonske nadomjesne terapije: sadrže ženski hormon estradiol, koji se primjenjuje kako bi nadomjestio prirodni estradiol, čija količina opada u tijelu nakon menopauze. Te kreme s visokom koncentracijom estradiola dugi su niz godina odobrene u EU-u za liječenje simptoma vaginalne atrofije u žena u postmenopauzi. Stavljaju se u promet u Austriji, Bugarskoj, Češkoj, Estoniji, Hrvatskoj, Latviji, Litvi, Mađarskoj, Njemačkoj i Slovačkoj pod sljedećim zaštićenim nazivima: Linoladiol, Linoladiol N, Linoladiol Estradiol, Estradiol Wolff i Montadiol.

Više o postupku

Ocjenjivanje kreme koje sadrže visoke koncentracije estradiola (0,01 %) započelo je 11. travnja 2019. na zahtjev Europske komisije, u skladu s [člankom 31. Direktive 2001/83/EZ](#).

EMA je 2014. dovršila ocjenjivanje rizika od sistemske apsorpcije u primjeni kreme s visokom koncentracijom estradiola i preporučila mjere minimiziranja rizika, uključujući ograničenje primjene kreme na najdulje 4 tjedna. Međutim, Sud Europske unije u ožujku 2019. djelomično je poništio zaključke ocjenjivanja iz postupovnih razloga. Iako Sud nije doveo u pitanje znanstvene zaključke, djelomično poništenje značilo je da su neke od mjera koje su poduzete radi smanjenja rizika poništene.

Ocjenjivanje je prvotno proveo Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije (PRAC), odbor odgovoran za ocjenu sigurnosnih pitanja koja se odnose na lijekove za humanu uporabu, koji je donio niz preporuka. Nakon preispitivanja koje je zatražio jedan od nositelja odobrenja za stavljanje u promet, PRAC je naknadno potvrdio svoje zaključke.

Preporuke PRAC-a poslane su Koordinacijskoj skupini za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove (CMDh), koja ih je prihvatila konsenzusom 30. siječnja 2020. CMDh je tijelo koje zastupa države članice EU-a te Island, Lihtenštajn i Norvešku. Odgovorno je za jamčenje usklađenih sigurnosnih standarda za lijekove odobrene nacionalnim postupcima.

Preporuke PRAC-a bit će provedene u državama članicama EU-a, Islandu, Lihtenštajnu i Norveškoj.