

Dodatak II

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene lijekova koji sadrže visoke koncentracije estradiola za topikalnu primjenu

U svibnju 2012., Njemačka (BfArM) je zatražila evaluaciju cjelokupnog omjera koristi i rizika lijekova koji sadrže visoke koncentracije estradiola (E2) za topikalnu primjenu za liječenje vaginalne atrofije (intravaginalno te na koži vulve i vagine). Njemačka je izrazila zabrinutost da proizvodi koji sadrže estradiol, a indicirani su za topikalnu primjenu, iskazuju visoke koncentracije u krvi nakon primjene, što je uočeno samo s proizvodima odobrenima za sistemsku primjenu.

U ovom su postupku ocjenjene dvije grupe proizvoda koje su predstavili Linoladiol N (krema, 0,01% w/w estradiola) i Linoladiol HN (krema, 0,005% w/w estradiola i 0,4% w/w prednizolona). Linoladiol N i Linoladiol HN odobreni su putem nacionalnih postupaka u različitim državama članicama.

Lijekovi koji sadrže 0.01 % w/w estradiola za topikalnu primjenu (Linoladiol N)

CHMP je uzeo u obzir sve dostupne podatke o farmakokinetici (FK), utvrđivanju doze, učinkovitosti i sigurnoj primjeni, uključujući i endometrijalnu sigurnost lijekova koji sadrže estradiol za intravaginalnu primjenu i/ili primjenu na koži vulve, te dobro poznate rizike sistemske hormonske nadomjesne terapije (HRT-a) u odobrenoj terapijskoj indikaciji.

Glavna ispitivanja koja podržavaju intravaginalnu primjenu su ispitivanja SCO 5109 i SCO 5174.

Ispitivanje SCO 5109, eksplorativno, jednocentrično ispitivanje estradiola izvršeno u jednom razdoblju provedeno je kako bi se utvrdila bioraspodijelivost estradiola iz lijeka Linoladiol N u 16 zdravih žena u postmenopauzi u dobi između 45 i 70 godina. Primarni cilj ispitivanja bio je utvrditi razmjer izlaganja estradiola nakon primjene testne formulacije lijeka Linoladiol N.

Primarne varijable su AUC_{0-36} i $C_{\max}$ estradiola, odnosno razmjer izlaganja procijenjen je kao područje ispod krivulje koncentracije estradiola s prilagođenom osnovnom vrijednošću i maksimalnom koncentracijom estradiola u plazmi s prilagođenom osnovnom vrijednošću.

Srednja vrijednost AUC_{0-36} (1285,2 pg/ml·h) i $C_{\max}$ (103,5 pg/ml) indikatorna je za sistemsko izlaganje estradiolu iz intravaginalne kreme. Koncentracije estradiola u serumu utvrđene su sa sljedećim glavnim rezultatima: AUC_{0-36} 900,8 pg/ml h prilagođeno osnovici, $C_{\max}$ 92,2 pg/ml prilagođeno osnovici.

Prilagođena srednja vrijednost $C_{\max}$ (92,2 pg/ml) iznosila je 89% ukupnog $C_{\max}$.

Vršna koncentracija estradiola dosegnuta je 6 sati nakon primjene (medijan). Koncentracije estradiola vratile su se trideset šest sati nakon primjene na koncentracije osnovice prije primjene doze u većine subjekata. Srednja osnovna vrijednost koncentracije estradiola u serumu iznosila je 11,3 pg/ml. Srednja koncentracija estradiola u serumu u 36. satu, posljednjoj vremenskoj točki u kojoj su uzeti uzorci krvi, je 10,7 pg/ml.

Ispitivanje SCO 5174, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje kontrolirano placebom i paralelnom grupom nakon izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, koje istražuje učinkovitost i sigurnu primjenu lijeka Linoladiol N u liječenju 48 žena u postmenopauzi s vaginalnom atrofijom, imalo je indeks vaginalnog sazrijevanja (VMI) kao primarni testni parametar. Sekundarni testni parametri uključivali su simptome vaginalne atrofije i vaginalni pH. Vezano uz VMI, Linoladiol N je bio statistički značajno nadmoćniji u odnosu na placebo (srednji VMI za grupu koja je primala Linoladiol N: u osnovici 24,47%, na dan 31., 64,23%; placebo grupa: osnovica 32,01%, dan 31., 37,17%).

U ovom ispitivanju, srednje koncentracije estradiola u serumu u osnovnoj vrijednosti i u 31. danu (odnosno otprilike 36 sati nakon primjene ispitivanog lijeka na 29. dan) iznosile su 6,4 pg/ml odnosno

15,1 pg/ml u grupi koja je primala Linoladiol N te 4,4 pg/ml odnosno 6.2 pg/ml u grupi koja je primala placebo.

Nisu dostavljena ispitivanja o istovremenoj primjeni lijeka Linoladiol N u vanjskom genitalnom području.

CHMP je zaključio da farmakokinetički podaci pokazuju da se estradiol apsorbirao nakon vaginalne primjene lijeka Linoladiol N. Sistemsko djelovanje može se očekivati budući da su razine estradiola povećane iznad postmenopauzalnih razina čiji raspon iznosi od 10 do 20 pg/ml.¹

Uzrok zabrinutosti su sistemske razine estradiola u ova dva ispitivanja. Na temelju ispitivanja SCO 5109, zaključeno je da su uočene razine estradiola u serumu primijenjenog dva puta tjedno slične onima postignutima sa sistemskom hormonskom nadomjesnom terapijom (HRT). Nadalje, u ispitivanju SCO 5174 uočeno je da se koncentracije estradiola u serumu nisu vratile na razine osnovice otprilike 36 sati nakon primjene lijeka Linoladiol N.

Provedena je usporedba farmakokinetičkih podataka s drugim lokalno primijenjenim lijekovima. CHMP je zaključio da je doza održavanja preporučena za Linoladiol N otprilike 8 puta viša od doze održavanja vaginalnih tableta koje sadrže 25 mcg estradiola i vaginalnog prstena koji sadrži estradiol, te 20 puta viša od doze održavanja vaginalnih tableta koje sadrže 10 mcg estradiola.

CHMP je suglasan s nositeljem odobrenja da nije od interesa samo doza, već također apsorpcija i sistemske koncentracije topikalno primijenjenog estradiola. Provedena je povijesna analiza farmakokinetičkih podataka nekoliko objavljenih ispitivanja estradiola nakon vaginalne primjene. Od tri komparatora (vaginalne tablete od 10 i 25 mcg te vaginalni prsten), predmetne vaginalne tablete estradiola od 25 mcg povezane su s najvećim sistemskim izlaganjem estradiolu i uspoređen je s lijekom Linoladiol N. Nakon jedne doze vaginalnih tableta koje sadrže 25 mcg estradiola, C_{max} bez ispravka osnovice bio je 206 pmol/l, dok je $C_{average}$ bez ispravka osnovice tijekom prva 24 sata bio je 86 pmol/l na temelju ispitivanja provedenog od strane Notelovitza (2002.), te Nilssona i Heimera (1992.). U usporedbi s tim, nakon jedne doze lijeka Linoladiol N, C_{max} bez ispravka osnovne vrijednosti bio je 393 pmol/l, $C_{average}$ ispravka osnovne vrijednosti tijekom prva 24 sata bio je 178 pmol/l (Lauritzen, 1992.; Göres, 1995. i Mazur, 2003.).

Uzimajući u obzir ispravljene vrijednosti za osnovnu vrijednost, C_{max} i $C_{average}$ u intervalu od 24 sata nakon primjene lijeka iznosili su 175 pmol/l odnosno 55 pmol/l s obzirom na vaginalne tablete koje sadrže estradiol od 25 mcg, 331 pmol/l odnosno 120 pmol/l vezano uz Linoladiol N.

Usprkos ograničenjima povijesnih usporedbi s drugim lokalno primijenjenim lijekovima, može se zaključiti da je izlaganje estradiolu nakon primjene lijeka Linoladiol N značajno veće u odnosu na izlaganje nakon primjene drugih lijekova koji sadrže manje doze estradiola za topikalnu intravaginalnu terapiju. Tjedno izlaganje je veće u slučaju lijeka Linoladiol N u slučaju drugih lijekova, te ovo otvara pitanja sigurne primjene, posebice u vezi s potencijalnim dugoročnim sistemskim izlaganjem u dnevnoj kliničkoj praksi. Nije istražena farmakokinetika režima doziranja lijeka Linoladiol N primijenjenog na kožu vulve, te je stoga CHMP zaključio da se indikacija za primjenu lijeka nakon neuspješne terapije manjim dozama estrogena treba ograničiti samo na vaginalno liječenje (a ne na kožu vulve), a trajanje liječenja treba ograničiti na četiri tjedna. Jasne informacije trebaju biti navedene u poglavlju o doziranju.

CHMP je uočio da su dostupni podaci o sigurnoj primjeni lijeka Linoladiol ograničeni te da nema ocjene izgledne sigurne primjene, posebice je endometrijalna sigurnost bila dostupna. U smislu farmakovigilancijskih podataka, prijavljeno je ukupno 11 slučajeva, uključujući spontane prijave i

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

slučajeve iz literature. No, zaključci u vezi s endometrijalnom sigurnosti ne mogu se donijeti na temelju podataka nakon stavljanja lijeka u promet zbog malog broja ukupno prijavljenih slučajeva za lijek Linoladiol N i zbunjujućih slučajeva koji prijavljuju endometrijalne događaje. Uz zabrinutost za endometrijalnu sigurnost, poznati rizici sistemskih proizvoda koji sadrže estrogen za HRB su rak dojki, rak jajnika, venska tromboembolija, ishemijski udar. Stoga, mišljenje je CHMP-a da uzimajući u obzir potencijalne rizike povezane sa svim liječenjima HRB-a, informacije o nadzoru i odgovarajuća upozorenja o primjerice endometrijalnoj hiperplaziji i karcinomu, raku doji i jajnika trebaju biti navedene u odgovarajućem poglavlju informacija o proizvodu.

Nadalje, ograničenje na 4 tjedna primjene ovih proizvoda opravdano je kliničkim podacima koji su trenutno dostupni. No, zbog izostanka specifičnih izvješća o sigurnoj prijavi do današnjeg dana i poznatog nedostatka osjetljivosti spontanijih prijava, mogu se očekivati samo dobro poznati rizici sistemskog HRB-a. Ograničenje u indikaciji nakon neuspješnog liječenja niskom razinom estrogena na samo intravaginalnu primjenu (a ne na kožu vulve) kao i ograničavanje trajanja liječenja bolje će prikazati dostupne znanstvene i kliničke podatke te aktualno kliničko znanje o primjeni topikalno primijenjenih lijekova koji sadrže estradiol i lijeka Linoladiol N.

Lijekovi koji sadrže 0.005 % w/w estradiola/0.4 % w/w prednizolona za topikalnu primjenu (Linoladiol HN)

CHMP je također uzeo u obzir podatke dostupne za Linoladiol HN, koji su bili ograničeni uglavnom na podatke nakon stavljanja lijeka u promet. Nisu dostavljena klinička ispitivanja koja su istražila FK/apsorpciju estradiola i prednizolona, utvrđivanje doza i djelotvornost lijeka Linoladiol HN u odobrenim terapijskim indikacijama.

Linoladiol HN sadrži estradiol i prednizolon, pa se može očekivati protuupalno djelovanje prednizolona na upaljenoj koži. Nadalje, uslijed sadržaja kortikosteroidnog prednizolona primjena lijeka Linoladiol HN preporučena je samo za kratkoročne terapije (u trajanju do četiri tjedna). CHMP je zaključio da se Linoladiol HN može i dalje koristiti u početnom kratkoročnom vanjskom liječenju akutnih, blagih, upalnih kožnih bolesti koje su popraćene osjećajem pečenja i svrbljenja u vanjskom ženskom genitalnom području, za koje su indicirani kortikosteroidi sa slabim djelovanjem i male doze estradiola. Nadalje, treba dodati jasnu referencu za populaciju bolesnika (žene u postmenopauzi) koji se trebaju liječiti. Osim toga, CHMP je zaključio da maksimalno trajanje liječenja treba i dalje biti ograničeno na četiri tjedna, te jasne informacije da se liječenje dulje od četiri tjedan ne preporuča treba navesti u dijelu o doziranju.

Vezano uz primjenu lijeka Linoladiol HN za liječenje *lichen sclerosus genitalis*, CHMP je napomenuo da u skladu s aktualnim kliničkim znanjem o liječenju ovog stanja, estradiol nije opcija za liječenje. Stoga, CHMP preporuča brisanje ove indikacije iz informacija o proizvodu.

Nadalje, iako Linoladiol HN sadrži manje (polovicu) koncentracije estrogena u odnosu na Linoladiol N, CHMP je zaključio da informacije o proizvodu i dalje moraju prikazivati odgovarajuća upozorenja u vezi s rizicima hormonske nadomjesne terapije. Očekuje se kliničko praćenje i potrebno je primijeniti oprez u primjerice bolesnika s poviješću malignih tumora maternice koji ovise o estrogenu. Vigilancija je potrebna za moguće sistemske nuspojave i atrofiju kože. Ne preporuča se produljena primjena, a iritacija kože, preosjetljivost i nastajanje mrlja navedeni su kao nuspojave. U skladu s aktualnim znanstvenim znanjem, u informacijama o proizvodu navedeno je i pojašnjenje vezano uz prirodu djelatne tvari, estradiola, kao najpotentnijeg estrogena, te potencijalno djelovanje na kožu i genetske informacije.

Ukupan omjer koristi i rizika

Povjerenstvo je zaključilo da omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže 0,01% w/w estradiola za kratkoročno vanjsko liječenje vaginalne atrofije u bolesnika u postmenopauzi u slučaju kada je najmanje jedno liječenje topikalnim estrogenom bilo neuspješno ostaje pozitivan i predmetom je usuglašenih ograničenja, upozorenja, promjena u informacijama o proizvodu.

Povjerenstvo je zaključilo da omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže 0,005 % w/w estradiola, 0,4 % w/w prednizolona za topikalnu primjenu za početno kratkoročno vanjsko liječenje akutnih, blagih, upalnih kožnih bolesti praćenih osjećajem pečenja i svrbljenja vanjskih ženskih genitalnih područja u bolesnika u postmenopauzi, za koje su indicirani slabodjelujući kortikosteroidi i niske doze estradiola, ostaje pozitivan i predmetom je usuglašenih ograničenja, upozorenja, promjena u informacijama o proizvodu.

Postupak ponovnog pregleda

Nakon usvajanja mišljenja CHMP-a i preporuka donesenih tijekom sastanka CHMP-a održanog u prosincu 2013., zahtjev za ponovni pregled lijeka Linoladiol N zaprimljen je samo od jednog nositelja odobrenja.

Nositelj odobrenja pristao je ograničiti maksimalno trajanje liječenja na četiri tjedna te put primjene na intravaginalnu primjenu, koja se bavi samo sa zabrinutošću u vezi s podacima o dugoročnom izlaganju i podacima ispitivanja koji nedostaju za predmetno liječenje kože vulve.

Postojale su dvije glavne točke neslaganja s mišljenjem CHMP-a koje je nositelj odobrenja iznio u svojim razlozima za ponovni pregled.

Nositelj odobrenja prvenstveno nije suglasan s preporučenim ograničenjem indikacije za Linoladiol N koje glasi „*Liječenje vaginalne atrofije uslijed deficijencije estrogena u žena u postmenopauzi u slučaju kada je barem jedna topikalna terapija manjom dozom estrogena bila neuspješna*”. Nositelj odobrenja zagovarao je prvotnu indikaciju „*Liječenje vaginalne atrofije uslijed deficijencije estrogena u žena u postmenopauzi*.”

Zatim, nositelj odobrenja nije suglasan s CHMP-ovom ocjenom cjelokupnog profila lijeka Linoladiol N. Nositelj odobrenja argumentirao je da se farmakokinetički profil, sistemsko izlaganje i potencijalni rizici ne smiju ocijeniti u odnosu na sistemski HRB, te da se topikalna primjena lijeka Linoladiol N ne može usporediti sa sistemskim liječenjem HRB-a. Stoga su se on nije složio da neke izmjene i dopune koje je predložio CHMP budu navedene u informacijama o lijeku.

Zaključci CHMP o ovim točkama koje je naveo nositelj odobrenja navedeni su niže u tekstu.

CHMP je proveo novu ocjenu dostupnih podataka o djelotvornosti za predmetnu indikaciju. Posebice, CHMP je ponovno ocijenio dostupne farmakokinetičke podatke te je iste usporedio s postojećim liječenjem konzultirajući se međunarodnim smjernicama.

Kliničke smjernice^{2,3} traže topikalne primjene estrogena nakon nedostatka/ili neprimjerenog odgovora na nehormonalne vaginalne lubrikante / ovlaživači i druge nehormonalne intervencije. Lijekovi koji sadrže visoke doze estradiola poput lijeka Linoladiol N, nisu posebno razmotreni u tim preporukama. Autori navode da u žena u postmenopauzi koje su prijavile vaginalne simptome kao svoju jedinu tegobu, ovim se simptomima može sigurno i učinkovito upravljati terapijom niske doze estrogena, koja smanjuje rizike povezane s dugoročnom sistemskom hormonskom terapijom.

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

U smislu FK podataka, sistemske razine estradiola su od značaja uslijed dobro poznatih pitanja sigurne primjene. Tijekom postupka upućivanja provedena je usporedba FK podataka dostupnih za lijek Linoladiol N s drugim lokalno primijenjenim lijekovima. U ovu su usporedbu uključena tri druga intravaginalno primijenjena lijeka: vaginalne tablete od 10mcg i 25mcg, i vaginalni prsten od 2mg. Na temelju ustupljene usporedbe vrijednosti za C_{max} i $C_{average}$ za lijek Linoladiol N, čini se da je sistemsko izlaganje estradiolu u ravnomjernom stanju (dva puta tjedno) otprilike 2,5 - 3 snažnije u usporedbi s tabletama od 10 mcg i otprilike 25% više za Linoladiol N kremu nego za tablete od 25mcg. Usprkos bilo kakvim ograničenjima uslijed povijesnih usporedbi, može se zaključiti da je sistemsko izlaganje estradiolu uočeno za Linoladiol N veće od onog uočenog s drugim lijekovima predviđenima za topikalnu vaginalnu primjenu, koji sadrže estradiol. Sistemske razine uočene za ovaj proizvod uz primjenu dva puta tjedno usporedive su s onima uočenima za lijekove u srednjem rasponu doziranja estradiola. Trenutno nije poznato rezultira li primjena od dva puta tjedno (s visokim sistemskim izlaganjem estrogena tijekom dva tjedna) smanjenim rizikom od dnevne primjene te predstavlja li značajni razlog za zabrinutost.

Dostupni farmakokinetički podaci pokazuju da se estradiol sistematski apsorbira nakon intravaginalne primjene lijeka Linoladiol N. FK podaci uz ispitivanja SCO 5174 ukazuju da su koncentracije estradiola 6 sati nakon primjene (C_{max} 92,2 pg/ml) vršne i poprilično veće od preporučenih razina u razdoblju nakon menopauze i nisu se vratili na razine osnovne vrijednosti 36 sati nakon primjene (vjerojatno odražavajući najniže razine. Uočeno je i smanjenje razine FSH i LH koje nadalje odražava relevantno sistemsko izlaganje.

Budući da sistemsko izlaganje lijeku Linoladiol N je znatno veće od onog prijavljenog za druge lijekove koji sadrže estradiol dostupne za intravaginalnu primjenu, ograničavajući trajanje liječenja na četiri tjedna se smatra primjerenim mjerama minimizacije rizika na temelju postojeće zabrinutosti za sigurnu primjenu i povezane nesigurnosti u vezi sa sistemskim izlaganjem estradiolu povezanim s ovim proizvodom u ciljne populacije žena u postmenopauzi.

Sistemsko izlaganje nije neophodno niti se savjetuje za topikalnu terapiju i postavlja poznata pitanja o sigurnoj primjeni za sistemski HRB. Na temelju većih doza i značajnog izlaganja estradiolu, ovaj je lijek sa stajališta sigurne primjene više usporediv sa sistemskim lijekovima za HRB. Vaginalna atrofija nastala zbog deficijencije estrogena u žena u postmenopauzi kronično je stanje, a rekurencija znakova i simptoma očekuje se prilikom ustezanja topikalne terapije estrogenom. Ne može se isključiti rizik povezan s estrogenom u slučaju rekurentne primjene ovog lijeka. Iz tog razloga, CHMP je predložio ograničenje primjene ovih lijekova samo na 4 tjedna (bez ponovljene primjene), te je savjetovao da je potrebno razmisliti o alternativnoj terapiji u slučaju ponovnog pojavljivanja simptoma vaginalne atrofije i to pomoću topikalnih lijekova nehormonski ili s nižom razinom estradiola.

Povjerenstvo je prihvatilo argument nositelja odobrenja da iako aktualne kliničke smjernice razlikuju terapije estrogenom u slučaju sistemske i topikalne primjene, gdje je jasno da se topikalne terapije preporučuju za ovo stanje, u smjernicama se ne navodi rang preporuka između različitih topikalnih terapija. Stoga, indikacija za drugu liniju kao što je predloženo u početnom mišljenju CHMP-a, odnosno primjena lijeka Linoladiol N nakon što je topikalno liječenje malom dozom estradiola bilo neuspješno, iako predviđeno, nije izričito navedena u međunarodnim smjernicama. Povjerenstvo je stoga suglasno da indikacija može glasiti „*Liječenje vaginalne atrofije uslijed deficijencije estrogena u žena u postmenopauzi*” u skladu s razlozima nositelja odobrenja ukoliko ograničenje o trajanju primjene ovih lijekova iznosi samo 4 tjedna (bez ponovljene primjene), kako je prethodno navedeno.

S ciljem primjene ovog kratkog razdoblja korištenja, CHMP je zatražio povlačenje pakiranja od 100g u svim državama članicama u kojima je proizvod odobren, budući da se ovo veliko pakiranje kreme smatra suvišnim sukladno novim preporukama za trajanje primjene. Nadalje, za potrebe daljnjeg smanjivanja bilo kakvog potencijalnog rizika sigurnosti, od nositelja odobrenja zatraženo je da dostave

detaljan plan uključujući i precizne kratke vremenske skale vezane uz adaptaciju pakiranja manje jačine (25g) kako bi se dodao aplikator u pakiranje te povlačenje pakiranja od 35g i 50g u svim državama članicama EU-a u kojima su ista trenutno odobreni.

Cjelokupna ocjena koristi i rizika

Aktualne smjernice za liječenje vaginalne atrofije preporučuju primjenu lokalnih vaginalnih estrogena niske doze zajedno s nehormonskim lubrikantima ili ovlaživačima. Dokazano je da terapija vaginalnim estrogenom osigurava poboljšanje u znakovima i simptomima vaginalne atrofije. Na temelju ukupnih podataka dostupnih o sigurnosti i djelotvornosti lijekova koji sadrže 0,01% estradiola do danas, CHMP potvrdio je da je omjer koristi i rizika ostaje povoljan i predmetom je usuglašanih ograničenja, upozorenja, promjena u informacijama o proizvodu i mjerama smanjivanja rizika.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Budući da

- je Povjerenstvo razmotrilo postupak u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ za lijekove koji sadrže 0,01% w/w estradiola za topikalnu primjenu kao i fiksne doze kombiniranih proizvoda koji sadrže 0,005 % w/w estradiola s 0,4 % w/w prednizolona za topikalnu primjenu.
- Povjerenstvo je pregledalo sve dostupne podatke iz svih kliničkih ispitivanja, farmakoepidemiološka ispitivanja, objavljenu literaturu, iskustvo prikupljeno nakon stavljanja proizvoda u promet, uključujući i odgovore dostavljene od strane nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (nositelja odobrenja) na pismeno i u oralnim pojašnjenjima, o djelotvornosti sigurnoj primjeni ovih lijekova za topikalnu primjenu.
- je u slučaju lijekova koji sadrže 0,01% w/w estradiola za topikalnu primjenu, Povjerenstvo zaključilo da je u svjetlu trenutno dostupnih podataka omjer koristi i rizika povoljan u trenutno odobrenim indikacijama, što je predmetom ograničenja, upozorenja i drugih promjena u informacijama o proizvodu, kao i usuglašanih daljnjih mjera za smanjivanje rizika. Posebice, liječenje se primjenjuje na vaginalnu atrofiju u žena u postmenopauzi, trajanje liječenja treba ograničiti na četiri tjedana, a proizvod je predviđen samo za intravaginalnu primjenu. Nadalje, kontraindikacije i upozorenja su ažurirana i uzimaju u obzir međunarodne smjernice i aktualna klinička znanja o sigurnoj primjeni sistemskog HRB-a, posebice u vezi s tromboembolijom i rakom dojki kao i endometrijalnim rakom, te također poznatim nedostatkom osjetljivosti prijavljivanja spontanijih nuspojava.
- je Povjerenstvo nametnulo povlačenje pakiranja od 100g u svim državama članicama u kojima je proizvod odobren, kako bi se osiguralo da se lijekovi koji sadrže 0,01% w/w estradiola za topikalnu primjenu koriste samo za razdoblje od 4 tjedna. Nadalje, od nositelja odobrenja zatraženo je da dostave detaljan plan uključujući i precizne kratke vremenske skale vezane uz adaptaciju pakiranja manje jačine (25g) kako bi se dodao aplikator u pakiranje i povlačenje pakiranja od 35g i 50g u svim državama članicama EU-a u kojima su isti trenutno odobreni.
- je u slučaju lijekova koji sadrže 0,005 % s bez estradiola s 0,4 % w/w prednizolona za topikalnu primjenu, Povjerenstvo zaključilo da u svjetlu trenutno dostupnih podataka o sigurnoj primjeni ovi se proizvodi trebaju koristiti za početno kratkoročno vanjsko liječenje akutnih, blagih upalnih kožnih bolesti vanjskog genitalnog područja u žena u postmenopauzi za koje su indicirani slabodjelujući kortikosteroidi i estradiol. Ograničenja, upozorenja i druge

promjene u informacijama o proizvodu predložene su kako bi prikazale aktualno kliničko znanje o sigurnosti HRB-a, posebice u vezi s tromboembolijom i rakom dojki i endometrijalnim rakom.

- je Povjerenstvo mišljenja da koristi ne nadmašuju rizik u indikacijama za *lichen sclerosus genitalis* za lijekove koji sadrže 0,005 % w/w estradiola s 0,4 % w/w prednizolona, u skladu s aktualnim kliničkim znanjem te se stoga ova indikacija mora obrisati.

Slijedom navedenog, Povjerenstvo je zaključilo da omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže 0,01% w/w estradiola za topikalnu primjenu kao i lijekova koji sadrže 0,005 % w/w estradiola i 0,4 % w/w prednizolona za topikalnu primjenu ostaje povoljan, i prema tome predmetom je izmjena u uvjetima odobrenja za stavljanje lijeka u promet koji se sastoje od ograničenja, upozorenja i drugih izmjena u informacijama o proizvodu, kao i mjerama smanjivanja rizika koje su usuglašene.