

II. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek
feltételeit érintő változtatások indoklása**

Tudományos következtetések

A helyileg alkalmazott, ösztadiol tartalmú gyógyszerek (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének általános összefoglalása

2012 májusában Németország (BfArM) kérte a magas koncentrációjú ösztadiol (E2) tartalmú, vaginális atrófia kezelésében helyileg (intravaginálisan, valamint a vulva és a vagina bőrén) alkalmazott gyógyszerek átfogó előny-kockázat profiljának értékelését. Németország aggodalmát fejezte ki azzal kapcsolatban, hogy ezek a kizárólag helyi alkalmazásra javallott, ösztadiol tartalmú készítmények magas vérkoncentrációt eredményeznek a használatot követően, amely csak a szisztémás alkalmazásra engedélyezett készítményeknél tapasztalható.

Ebben az eljárásban két termékcsoporthoz, a Linoladiol N-t (krém, 0,01 V/V% ösztadiol) és a Linoladiol HN-t (krém, 0,005 V/V% ösztadiol és 0,4 V/V% prednizolon) vizsgálták. A Linoladiol N-t és a Linoladiol HN-t nemzeti eljárásokban engedélyezték különböző tagállamokban.

0.01 V/V% ösztadiol tartalmú gyógyszerek helyi alkalmazásra (Linoladiol N)

A CHMP figyelembe vette az intravaginális és/vagy a vulva bőrén történő alkalmazásra szánt, ösztadiol tartalmú készítményekkel kapcsolatos farmakokinetikára, dóziskeresésre, hatékonyságra és biztonságosságra, ezen belül az endometriális biztonságosságra vonatkozó valamennyi, rendelkezésre álló adatot, valamint a szisztémás hormonpótló kezelés jól ismert kockázatait az engedélyezett terápiás javallatokban.

Az intravaginális alkalmazást alátámasztó fő vizsgálatok az SCO 5109 és az SCO 5174 vizsgálat.

Az SCO 5109 vizsgálatot, amely egy exploratív, monocentrikus, egy periódusos vizsgálat az ösztadiollal, azért végezték, hogy megállapítsák a Linoladiol N-ben található ösztadiol biológiai hasznosulását 16 egészséges, posztmenopauzális, 45-70 év közötti nő esetében. A vizsgálat elsődleges célja a Linoladiol N tesztkészítmény alkalmazását követő ösztadiol expozíció mértékének becslése volt.

A primer változók az ösztadiol AUC_{0-36} és $C_{\max}$ voltak, vagyis az expozíció mértékét az ösztadiol korrigált alapvonalú koncentrációs görbéje alatti területként és az ösztadiol korrigált alapvonalú maximális plazmakoncentrációjaként becsülték meg.

Az átlagos AUC_{0-36} (1285,2 pg/ml·h) és $C_{\max}$ (103,5 pg/ml) értékek az intravaginális krémből eredő, szisztémás ösztadiol expozícióra utalnak. Meghatározták az ösztadiol szérumszint koncentrációkat, az alábbi fő eredményekkel: a korrigált alapvonalú AUC_{0-36} 900,8 pg/ml·h és a korrigált alapvonalú $C_{\max}$ 92,2 pg/ml. A korrigált átlagos $C_{\max}$ (92,2 pg/ml) a teljes $C_{\max}$ 89%-át tette ki.

Az ösztadiol csúszkoncentrációját az alkalmazást követő 6 óra múlva érték el (medián). Az alkalmazás után 36 órával az ösztadiol koncentráció az alanyok többségében visszatért az adagolás előtti koncentrációra. Az átlagos kiindulási ösztadiol szérumszint koncentráció 11,3 pg/ml volt. Az átlagos ösztadiol szérumszint koncentráció 36 óra múlva, amely az utolsó vérvétel ideje, 10,7 pg/ml volt.

Az SCO 5174 vizsgálatban, amely egy randomizált, kettős vak, placebo-kontrollált, párhuzamos csoportokkal végzett, engedélyezés utáni vizsgálat volt, és a Linoladiol N hatékonyságát és biztonságosságát vizsgálta 48 vaginális atrófiában szenvedő, posztmenopauzális nőnél, a primer tesztparaméter a vaginális maturációs index (VMI) volt. A másodlagos tesztparaméterek közé tartoztak a vaginális atrófia tünetei és a vaginális pH. A VMI tekintetében a Linoladiol N statisztikailag szignifikánsan felülmúlta a placebót (átlagos VMI Linoladiol N csoport: kiinduláskor 24,47%, 31. napon 64,23%; placebo csoport: kiinduláskor 32,01%, 31. napon 37,17%).

Ebben a vizsgálatban az átlagos ösztadiol szérumszintek kiinduláskor és a 31. napon (vagyis körülbelül 36 órával a vizsgálati gyógyszer 29. napon történt alkalmazása után) 6,4 pg/ml, illetve 15,1 pg/ml volt a Linoladiol N csoportban, valamint 4,4 pg/ml, illetve 6,2 pg/ml a placebo csoportban. A Linoladiol N külső genitális régióban, a bőrön történő alkalmazásával kapcsolatosan nem nyújtottak be vizsgálatokat.

A CHMP megállapította, hogy a farmakokinetikai adatok igazolják, hogy az ösztadiol felszívódik a Linoladiol N vaginális alkalmazását követően. Szisztémás hatások várhatók, mivel az ösztadiol szint a 10-20 pg/ml között mozgó posztmenopauzális szint fölé emelkedik.¹

A két vizsgálatban kimutatott szisztémás ösztadiol szint aggályokat vetett fel. Az SCO 5109 vizsgálat alapján arra a következtetésre jutottak, hogy hetente kétszer a szisztémás hormonpótló kezeléssel elérhető hasonló mértékű ösztadiol szérumszintet figyeltek meg. Ezenfelül az SCO 5174 vizsgálatban azt figyelték meg, hogy az ösztadiol szérumszint nem tért vissza a kiindulási értékre körülbelül 36 órával a Linoladiol N alkalmazását követően.

A farmakokinetikai adatokat egyéb helyileg alkalmazott gyógyszerekkel hasonlították össze. A CHMP megállapította, hogy a Linoladiol N esetében a javasolt fenntartó dózis körülbelül nyolcszor magasabb, mint az ösztadiol 25 µg vaginális tabletta és az ösztadiol vaginális gyűrű fenntartó dózisa, és hússzor magasabb, mint az ösztadiol 10 µg vaginális tabletta fenntartó dózisa.

A CHMP egyetértett a forgalomba hozatali engedély jogosultjával abban, hogy a helyileg alkalmazott ösztadiol esetében nem csupán a dózis, hanem a felszívódás és a szisztémás koncentrációk is figyelmet érdemelnek. Számos publikált vizsgálaton keresztül elvégezték az ösztadiol vaginális alkalmazást követő farmakokinetikai adatainak történeti elemzését. A tárgyalt három komparátor készítmény (vaginális tabletta 10 és 25 µg, valamint vaginális gyűrű) közül az ösztadiol 25 µg vaginális tabletta jár a legmagasabb szisztémás ösztadiol expozícióval, és ezt hasonlították össze a Linoladiol N-nel. Egyszeri adag ösztadiol 25 µg vaginális tabletta alkalmazását követően a $C_{\max}$ alapvonal korrekció nélkül 206 pmol/l, a $C_{\text{átlag}}$ alapvonal korrekció nélkül az első 24 órában 86 pmol/l volt a Notelovitz (2002), valamint a Nilsson és Heimer (1992) által végzett vizsgálatok alapján. Összehasonlításként, egyszeri dózis Linoladiol N után a $C_{\max}$ alapvonal korrekció nélkül 393 pmol/l, a $C_{\text{átlag}}$ alapvonal korrekció nélkül az első 24 órában 178 pmol/l volt (Lauritzen, 1992; Göres, 1995 és Mazur, 2003).

Figyelembe véve az alapvonal korrigált értékeket, a $C_{\max}$ és $C_{\text{átlag}}$ a gyógyszer alkalmazását követő 24 órában 175 pmol/l, illetve 55 pmol/l volt az ösztadiol 25 µg vaginális tabletta esetén, és 331 pmol/l, illetve 120 pmol/l a Linoladiol N esetén.

Az egyéb helyileg alkalmazott gyógyszerekkel történt történeti összehasonlítás korlátai ellenére azt a következtetést lehet levonni, hogy az ösztadiol expozíció a Linoladiol N alkalmazása után jelentősen magasabb, mint az egyéb, alacsonyabb dózisú, helyi, intravaginális terápiára szánt ösztadiol készítmények esetén. Linoladiol N esetén a heti expozíció magasabb, mint a többi készítménynél, és ez biztonságossági aggályokat vet fel, különösen a napi klinikai gyakorlatban a lehetséges hosszú távú szisztémás expozíciót illetően. A vulva bőrén alkalmazott Linoladiol N adagolási rendjének farmakokinetikáját nem vizsgálták, és ezért a CHMP úgy vélte, hogy a javallatot kizárólag a vaginális kezelésre (és nem a vulva bőrére) kell korlátozni, miután az alacsonyabb dózisú ösztrogén kezelés sikertelen volt, továbbá a kezelési időtartamot négy hétre kell korlátozni. Az adagolási pontba világos tájékoztatást kell beilleszteni.

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

A CHMP megállapította, hogy a Linoladiol biztonságosságára vonatkozóan rendelkezésre álló adatok korlátozottak, és nem állt rendelkezésre a biztonságosság, különösen az endometriális biztonságosság, prospektív értékelése. A farmakovigilanciai adatokat illetően összesen 11 esetről számoltak be, ideértve a spontán beszámolókat és a szakirodalmi eseteket. Ugyanakkor az endometriális biztonságosság kapcsán nem lehetett következtetéseket levonni a forgalomba hozatal utáni adatok alapján a Linoladiol N kapcsán jelentett összes eset alacsony száma, valamint az endometriális eseményeket jelentő, zavaros esetek miatt. Az endometriális biztonságossági aggályokon felül a hormonpótló kezelésre alkalmazott szisztémás ösztrogén tartalmú gyógyszerek ismert kockázatai az emlőrák, a petefészekrák, a vénás tromboembólia és az iszkémiás stroke. Ezért a CHMP úgy vélte, hogy a hormonpótló kezelések valamennyi tagjához társuló lehetséges kockázatok fényében az ellenőrzésre vonatkozó tájékoztatást és megfelelő figyelmeztetéseket, például az endometriális hiperpláziára és rákra, emlő- és petefészekrákra vonatkozóan, kell beilleszteni a terméktájékoztató megfelelő pontjaiba.

Továbbá a jelenleg rendelkezésre álló klinikai adatok alapján indokolt ezen készítmények kezelési időtartamának 4 hétre történő korlátozása. Ugyanakkor a speciális biztonságossági jelentések eddigi hiánya és a spontán beszámolók érzékenységeinek ismert hiánya miatt csupán a szisztémás hormonpótló kezelés jól ismert kockázataival lehet számolni. A javallat korlátozása kizárólag intravaginális használatra (és nem a vulva bőrére), miután az alacsonyabb ösztrogén kezelés sikertelen volt, valamint a kezelési időtartam korlátozása jobban tükrözi a rendelkezésre álló tudományos és klinikai adatokat, valamint a korszerű klinikai tudást a helyileg alkalmazott, ösztradiol tartalmú készítmények és a Linoladiol N kapcsán.

0.005 V/V % ösztradiol / 0.4 V/V % prednizolon tartalmú gyógyszerek helyi alkalmazásra (Linoladiol HN)

A CHMP figyelembe vette a Linoladiol HN vonatkozásában rendelkezésre álló adatokat is, amelyek főként a forgalomba hozatal utáni adatokra korlátozódtak. Az ösztradiol és prednizolon farmakokinetikáját / felszívódását tanulmányozó, dóziskereső és a Linoladiol HN hatékonyságával kapcsolatos klinikai vizsgálatokat az engedélyezett javallatokban nem nyújtottak be.

A Linoladiol HN ösztradiolt és prednizolont tartalmaz, és a prednizolon gyulladáscsökkentő hatása várható a gyulladt bőrön. Továbbá a kortikoszteroid prednizolon tartalom következtében a Linoladiol HN alkalmazása csak rövid távú kezelésre (legfeljebb négy hétig) javasolt. A CHMP úgy vélte, hogy a Linoladiol HN továbbra is alkalmazható lehet a külső női nemi szervek akut, enyhe, gyulladt, égő és viszkető bőrbetegségeinek kezdeti, rövid távú, külsőleges kezelésére, amelyre gyengén ható kortikoszteroidok és alacsony dóziszú ösztradiol javallott. Ezenfelül a kezelni szánt betegcsoportra (posztmenopauzális nők) való világos hivatkozást kell beiktatni. Továbbá a CHMP úgy vélte, hogy a maximális kezelési időtartam továbbra is négy hétre legyen korlátozva, és az adagolási pontban világos tájékoztatásnak kell szerepelnie arról, hogy a kezelés négy hétnél tovább nem javasolt.

A *lichen sclerosus genitalis* kezelésében a Linoladiol HN alkalmazásával kapcsolatosan a CHMP megállapította, hogy a betegség kezelésével kapcsolatos korszerű klinikai tudás alapján az ösztradiol nem jelent terápiás opciót. A CVMP ezért javasolta ezen javallat eltávolítását a terméktájékoztatóból.

Továbbá annak ellenére, hogy a Linoladiol HN alacsonyabb koncentrációjú (feleannyi) ösztrogént tartalmaz, mint a Linoladiol N, a CHMP úgy vélte, hogy a terméktájékoztatónak mégis megfelelő figyelmeztetéseket kell tartalmaznia a hormonpótló kezelés kockázatait illetően. Klinikai ellenőrzés szükséges, és óvatosan kell eljárni például malignus ösztrogén-dependens tumorok és méhdaganatok előzménye esetén. Éberség szükséges a lehetséges szisztémás mellékhatások és bőrrátrófia irányában. A tartós használat nem javasolt, és a bőrirritáció, a túlérzékenység és a foltok megjelenésre kerültek a

nemkívánatos hatások között. A hatóanyag, az ösztradiol természetének, amely a leghatásosabb ösztrogén, valamint a bőrre és a genetikai információkra kifejtett lehetséges hatásának tisztázása is bekerült a terméktájékoztatóba a korszerű tudományos tudással összhangban.

Általános előny-kockázat profil

A bizottság azt a következtetést vonta le, hogy legalább egy helyi ösztrogén kezelés sikertelensége esetén a posztmenopauzális betegeknél a vaginális atrófia rövid távú, külsőleges kezelésére szánt, 0,01 V/V% ösztradiol tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja pozitív marad a korlátozások, figyelmeztetések és a terméktájékoztató megegyezés szerinti módosításai mellett.

A bizottság arra a következtetésre jutott, hogy posztmenopauzális betegeknél a külső női nemi szervek olyan akut, enyhe, gyulladt, égő és viszkető bőrbetegségeinek kezdeti, rövid távú, külsőleges kezelésére, amelyeknél gyengén ható kortikoszteroidok és alacsony dózisú ösztradiol javallottak, a helyi alkalmazásra szánt, 0,005 V/V% ösztradiol és 0,4 V/V% prednizolon tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja pozitív marad a korlátozások, figyelmeztetések és a terméktájékoztató megegyezés szerinti módosításai mellett.

Felülvizsgálati eljárás

Miután a CHMP 2013. decemberi ülésén a CHMP elfogadta véleményét és ajánlásait, a forgalomba hozatali engedély egy jogosultja felülvizsgálati iránti kérelmet nyújtott be kizárólag a Linoladiol N gyógyszer kapcsán.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja egyetértett a maximális kezelési időtartam négy hétre történő korlátozásával és az alkalmazás módjának kizárólag intravaginális alkalmazásra történő korlátozásával, ami a hosszú távú expozíciós adatok kapcsán felmerült aggályokat és a vulva bőrének kezelését illetően hiányzó vizsgálati adatokat célozza meg.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a felülvizsgálatra vonatkozó indoklása a CHMP véleményével szemben két fő tudományos ponton fennálló véleménykülönbséggel foglalkozott.

Először is a forgalomba hozatali engedély jogosultja nem értett egyet a Linoladiol N tekintetében az „Ösztrogénhiány miatt kialakuló vaginális atrófia kezelése posztmenopauzális nőknél, ha legalább egy alacsonyabb dózisú, helyi ösztrogén kezelés sikertelen volt” javallatra való javasolt korlátozással. A forgalomba hozatali engedély jogosultja az eredeti „Ösztrogénhiány miatt kialakuló vaginális atrófia kezelése posztmenopauzális nőknél” javallatot részesítette előnyben.

Másodszor a forgalomba hozatali engedély jogosultja nem értett egyet a Linoladiol N készítmény általános profiljának CHMP által végzett értékelésével. Azzal érveltek, hogy a farmakokinetikai profilt, a szisztémás expozíciót és az esetleges kockázatokat nem a szisztémás hormonpótló kezeléssel összefüggésben kell értékelni, és hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja szerint a Linoladiol N helyi alkalmazása nem hasonlítható össze egy szisztémás hormonpótló kezeléssel. Ezért nem értettek egyet egyes, a CHMP által javasolt változtatások a beteg-tájékoztatóban történő felvételével.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának indoklásában szereplő pontokra vonatkozóan a CHMP által levont következtetések az alábbiakban találhatók.

A CHMP elvégezte az érintett javallatban a rendelkezésre álló adatok új értékelését. Nevezetesen a CHMP újraértékelte a rendelkezésre álló farmakokinetikai adatokat, valamint a létező kezelések összehasonlítását a nemzetközi útmutatások figyelembevételével.

A klinikai iránymutatás^{2,3} a helyi ösztrogének alkalmazását javasolja a nem hormonális vaginális síkosítók / hidratálók és más, nem hormonális beavatkozások kapcsán hiányzó/nem megfelelő reakció esetén. Ezek az ajánlások nem kifejezetten az olyan magas ösztradiol tartalmú termékekre, mint a Linoladiol N vonatkoznak. A szerzők állítása szerint egyedüli panaszként vaginális tünetekről beszámoló posztmenopauzális nőknél ezek a tünetek biztonságosan és hatékonyan kezelhetők alacsony dózisú ösztrogén terápiával, ami csökkenti a hosszú távú szisztémás hormonkezeléssel társuló kockázatokat.

A farmakokinetikai adatokat illetően az ösztradiol szisztémás szintje a jól ismert biztonságossági aggályok miatt érdemel figyelmet. A betérjesztési eljárás során a Linoladiol N rendelkezésre álló farmakokinetikai adatait egyéb, helyileg alkalmazott gyógyszerekkel hasonlították össze. Ebben az összehasonlításban három másik, intravaginálisan használt gyógyszer szerepelt: a 10 µg és 25 µg vaginális tabletta, valamint a 2 mg vaginális gyűrű. A Linoladiol N C_{max} és $C_{átlag}$ értékeinek rendelkezésre bocsátott összehasonlítása alapján úgy tűnik, hogy egyensúlyi állapotban (hetente kétszer) az ösztradiol szisztémás expozíciója körülbelül 2,5-3-szor magasabb, mint a 10 µg tabletta esetén, illetve körülbelül 25%-kal magasabb a Linoladiol N krém esetén, mint a 25 µg tablettánál. A történeti összehasonlítások miatti korlátozottság ellenére azt a következtetést lehet levonni, hogy a Linoladiol N esetén a szisztémás ösztradiol expozíció magasabb, mint az egyéb, helyileg, vaginális használatra szánt ösztradiol készítmények esetében. Ennél a terméknel a hetente kétszeri adagolás mellett kialakuló szisztémás szint összehasonlítható a közepes tartományba tartozó ösztradiol dózisú készítmények esetén tapasztalhatóval. Az, hogy a hetente kétszer történő alkalmazás (hetente kétszer előforduló magas szisztémás ösztrogén expozícióval) alacsonyabb kockázatot jelent-e, mint a naponta történő alkalmazás, jelenleg nem ismert, és fontos aggályt vet fel.

A rendelkezésre álló farmakokinetikai adatok azt igazolják, hogy az ösztradiol szisztémásan felszívódik a Linoladiol N intravaginális alkalmazását követően. A SCO 5174 vizsgálat farmakokinetikai adatai arra utalnak, hogy az alkalmazás után 6 órával az ösztradiol koncentráció (C_{max} 92,2 pg/ml) jóval a javasolt posztmenopauzális szint felett éri el a csúcspontot, és nem tér vissza a kiindulási szintre 36 órával az alkalmazás után (ami valószínűleg a minimum gyógyszer szint). Csökkent FSH és LH szintet is tapasztaltak, ami a releváns szisztémás hatásoknak kitettségére utal.

Mivel a Linoladiol N esetén megfigyelt szisztémás expozíció jóval magasabb, mint az egyéb, intravaginális alkalmazásra forgalmazott, ösztradiol tartalmú készítményeknél, a kezelési időtartam négy hétre történő meghatározását megfelelő kockázatkezelő intézkedésnek tartják a fennálló biztonságossági aggályok, illetve a posztmenopauzális nők célcsoportjánál ezzel a készítménnyel társuló szisztémás ösztradiol expozíciót illető bizonytalanságok alapján.

Helyi kezelésnél a szisztémás expozíció nem kívánatos és nem is tanácsos, és ismert biztonságossági aggályokat vet fel az ismert szisztémás hormonpótló kezeléseknél. A magasabb dózis és a lényeges szisztémás ösztradiol expozíció alapján ez a termék biztonságossági szempontból inkább a szisztémás hormonpótló készítményekkel hasonlítható össze. Mivel posztmenopauzális nőknél az ösztrogénhiány miatt fellépő vaginális atrófia egy krónikus betegség, a jelek és tünetek visszatérése várható a helyi ösztrogén kezelés felfüggesztése után. A készítmény visszatérő alkalmazása esetén az ösztrogénnel társuló kockázat növekedését nem lehet kizárni. Ezért a CHMP javasolta ezen gyógyszerek alkalmazásának korlátozását legfeljebb 4 hétre (nem ismételt használat), és tanácsolta, hogy a vaginális atrófia tüneteinek visszatérése esetén alternatív kezelések, úgy mint nem hormonális vagy alacsonyabb ösztradiol tartalmú helyi kezelés alkalmazása kerüljön megfontolásra.

A bizottság elfogadta a forgalomba hozatali engedély jogosultjának érvelését, hogy annak ellenére, hogy korszerű klinikai útmutatások elkülönítik a szisztémás és a helyileg alkalmazott ösztrogén

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

kezeléseket, és világosan a helyi kezelések javasoltak erre az állapotra, nem tesznek javaslatot az egyes helyi kezelések közötti rangsor felállítására. Így az eredeti CHMP véleményben javasolt, második vonalbeli javallat, vagyis az alacsony dózisú, helyi ösztadiol kezelés sikertelensége után Linoladiol N alkalmazása, habár a szándék jelen volt, nem kifejezetten kerül kijelentésre a nemzetközi útmutatásokban. A bizottság ezért egyetértett azzal, hogy a javallat lehet „*Ösztrogénhiány miatt kialakuló vaginális atrófia kezelése posztmenopauzális nőknél*”, a forgalomba hozatali engedély jogosultja indoklásának megfelelően, amennyiben az ilyen gyógyszerek alkalmazási időtartamát legfeljebb 4 hétre (nem ismételt alkalmazás) korlátozzák a fent említetteknek megfelelően.

A rövid időtartamú alkalmazás érvényre juttatása érdekében a CHMP kezdeményezte a 100 g-os kiserelések visszavonását valamennyi EU tagállamban, ahol a készítmények engedélyezettek, mivel ezt a nagy kiserelésű krémet feleslegesnek tartották az alkalmazás időtartamára vonatkozó új ajánlások tükrében. Továbbá a lehetséges biztonságossági kockázatok minimalizálása céljából a forgalomba hozatali engedély jogosultjait felkérték, hogy részletes tervet nyújtsanak be, amely tartalmazza a pontos, rövid határidőket egy applikátor hozzáadása céljából a kisebb méretű kiserelés (25 g) alkalmassá tételére, valamint a 35 g-os és 50 g-os kiserelések visszavonására vonatkozóan minden EU tagállamban, ahol azok jelenleg engedélyezettek.

Átfogó előny-kockázat értékelés

A vaginális atrófiával kapcsolatos, korszerű kezelési útmutatások kis dózisú, helyi, vaginális ösztrogének alkalmazását javasolják nem hormonális síkosítókkal vagy hidratálókkal együtt. A vaginális ösztrogén kezelés igazoltan javulást okoz a vaginális atrófia jeleiben és tüneteiben. A 0,01 V/V% ösztadiol tartalmú gyógyszerek biztonságosságára és hatékonyságára vonatkozóan eddig rendelkezésre álló adatok összessége alapján a CHMP megerősítette, hogy az előny-kockázat profil kedvező marad a korlátozások, figyelmeztetések, a terméktájékoztató módosításai és a megegyezés szerinti kockázatminimalizáló intézkedések mellett.

A forgalomba hozatali engedélyek feltételeit érintő módosítások indoklása

Mivel:

- A bizottság megvizsgálta a 0,01 V/V% ösztadiol tartalmú, helyileg alkalmazott gyógyszerekre, valamint a fix dózisú, 0,005 V/V% ösztadiol és 0,4 V/V% prednizolon tartalmú, helyileg alkalmazott kombinációs készítményekre vonatkozóan a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint indított eljárást.
- A bizottság áttekintette a klinikai tanulmányokból, farmakoepidemiológiai tanulmányokból, publikált szakirodalomból és forgalomba hozatal utáni tapasztalatokból, illetve a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által írásban benyújtott és szóban előadott válaszokból származó összes rendelkezésre álló adatot ezen helyileg alkalmazott gyógyszerek hatékonyságára és biztonságosságára vonatkozóan.
- A 0,01 V/V% ösztadiol tartalmú, helyileg alkalmazott gyógyszereket illetően a bizottság úgy vélte, hogy a jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján az előny-kockázat profil kedvező a jelenleg jóváhagyott javallatban a korlátozások, figyelmeztetések és a terméktájékoztató egyéb módosításai, valamint a megegyezés szerinti további kockázatminimalizáló intézkedések mellett. Nevezetesen, a kezelés vaginális atrófiára vonatkozik posztmenopauzális nőknél, a kezelési időtartamot négy hétre kell korlátozni, és a készítményt kizárólag intravaginális alkalmazásra szánták. Ezenfelül frissítették az ellenjavallatokat és figyelmeztetéseket, hogy figyelembe vegyék a nemzetközi útmutatásokat és a korszerű klinikai tudást a szisztémás

hormonpótló kezelés biztonságát illetően, különösen a tromboembólia, valamint az emlő- és endometriumrák kapcsán, illetve a spontán szövődmény jelentések érzékenységeinek ismert hiányát.

- Annak biztosítására, hogy a 0,01 V/V% ösztadiol tartalmú, helyileg alkalmazott gyógyszereket ne használják 4 hétnél hosszabb ideig, a bizottság előírta a 100 g-os kiserelés visszavonását minden EU tagállamban, ahol a készítmények engedélyezettek. Továbbá a forgalomba hozatali engedély jogosultjait felkérték, hogy részletes tervet nyújtsanak be, amely tartalmazza a pontos, rövid határidőket a kisebb méretű csomagolás (25 g) alkalmassá tételére, valamint a 35 g-os és 50 g-os kiserelések visszavonására vonatkozóan minden EU tagállamban, ahol azok jelenleg engedélyezettek.
- A 0,005 V/V% ösztadiol és 0,4 V/V% prednizolon tartalmú, helyileg alkalmazott gyógyszereket illetően a bizottság úgy vélte, hogy a jelenleg rendelkezésre álló biztonságossági adatok alapján ezeket a készítményeket posztmenopauzális nőknél a külső nemi szervek akut, enyhe, gyulladásos bőrbetegségeinek kezdeti, rövid távú, külsőleges kezelésére kell alkalmazni, amelyre gyengén ható kortikoszteroid és alacsony dózisú ösztadiol javallott. Korlátozásokat, figyelmeztetéseket és a terméktájékoztató egyéb módosításait javasolták a hormonpótló kezelés biztonságosságával kapcsolatos, különösen a tromboembóliára, illetve emlő- és endometriumrákra vonatkozó korszerű klinikai tudás tükrözésére.
- A bizottság azon a véleményen volt, hogy a korszerű klinikai tudással összhangban a 0,005 V/V% ösztadiol és 0,4 V/V% prednizolon tartalmú gyógyszerek esetén a *lichen sclerosis genitalis* javallatában az előny nem haladja meg a kockázatot, ezért ezt a javallatot törölni kell.

A bizottság következőképpen arra a következtetésre jutott, hogy a 0,01 V/V% ösztadiol tartalmú, helyileg alkalmazott gyógyszerek, valamint a 0,005 V/V% ösztadiol és 0,4 V/V% prednizolon tartalmú, helyileg alkalmazott gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező marad a forgalomba hozatali engedély feltételeinek módosítása mellett, ami szükség szerint korlátozásokat, figyelmeztetéseket és a terméktájékoztató egyéb módosításait, illetve a megegyezés szerinti kockázatminimalizáló intézkedéseket tartalmaz.