



EMA/48567/2020
30 gennaio 2020

Confermato il limite di quattro settimane per l'uso di creme contenenti estradiolo ad alto dosaggio

Il 16 gennaio 2020, il comitato per la sicurezza (PRAC) dell'EMA ha confermato la propria raccomandazione di limitare l'uso di creme ad alto dosaggio contenenti 100 microgrammi/grammo (0,01 %) di estradiolo a un singolo periodo di trattamento non superiore a 4 settimane. La conferma ha fatto seguito a un riesame della raccomandazione formulata a ottobre 2019, che è stato richiesto da una delle ditte che commercializzano creme contenenti estradiolo ad alto dosaggio.

Il PRAC ha riesaminato i dati disponibili in termini di sicurezza ed efficacia delle creme contenenti estradiolo ad alto dosaggio utilizzate per il trattamento dei sintomi di atrofia vaginale nelle donne che hanno superato la menopausa. I dati su queste creme mostrano che, nelle donne in postmenopausa che ne fanno uso, i livelli di estradiolo nel sangue si sono rivelati superiori ai livelli postmenopausali normali. Il PRAC ha concluso che l'assorbimento di estradiolo nel flusso sanguigno rappresenta un motivo di preoccupazione e potrebbe comportare effetti indesiderati simili a quelli osservati con la terapia ormonale sostitutiva (TOS). Gli effetti indesiderati della TOS assunta per via orale o utilizzata per via transdermica (sotto forma di cerotti) includono tromboembolia venosa (formazione di coaguli di sangue nelle vene), ictus, cancro endometriale (cancro della mucosa dell'utero) e cancro della mammella. Inoltre, i dati di sicurezza relativi all'uso a lungo termine di creme contenenti estradiolo ad alto dosaggio sono limitati. Per queste ragioni, il PRAC ha raccomandato che tali creme debbano essere utilizzate solo per un solo periodo di trattamento non superiore a 4 settimane.

Il PRAC ha raccomandato che le informazioni prescrittive relative a queste creme vengano aggiornate con le nuove indicazioni. Sul confezionamento secondario e su quello interno dovrà essere riportata un'avvertenza sull'uso del medicinale solo per un singolo periodo di trattamento non superiore a 4 settimane e il contenuto del tubetto sarà limitato a 25 grammi per prevenire un uso di durata superiore a quella raccomandata.

Le raccomandazioni del PRAC sono state adottate all'unanimità dal CMDh⁽¹⁾ e verranno attuate direttamente a livello nazionale.

Informazioni per le pazienti

- Le creme contenenti estradiolo ad alto dosaggio (100 microgrammi/grammo) applicate all'interno della vagina devono essere usate solamente per un solo periodo di trattamento non superiore a 4

⁽¹⁾ Gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate – medicinali per uso umano



settimane. Questo perché l'estradiolo, l'ormone contenuto in tali creme, può essere assorbito nel flusso sanguigno e può aumentare il rischio di effetti indesiderati.

- Non usi creme contenenti estradiolo ad alto dosaggio qualora stia già prendendo un altro medicinale per la TOS (terapia ormonale sostitutiva).
- Se ha domande in merito al trattamento, si rivolga al medico o al farmacista.

Informazioni per gli operatori sanitari

- Alla luce dei rischi associati all'esposizione sistemica a estradiolo, le creme contenenti estradiolo ad alto dosaggio (100 microgrammi/grammo) non devono essere prescritte per più di un periodo di trattamento di 4 settimane.
- I dati di farmacocinetica sulle creme contenenti estradiolo ad alto dosaggio per uso intravaginale dimostrano l'esistenza di un'esposizione sistemica a estradiolo, con livelli superiori all'intervallo postmenopausale normale (fino a cinque volte al di sopra del limite superiore dei livelli sierici di riferimento per l'estradiolo postmenopausale di 10-20 pg/ml).
- L'esposizione sistemica a estradiolo potrebbe essere associata a effetti indesiderati simili a quelli dei prodotti per la TOS orale e transdermica, quali iperplasia/carcinoma dell'endometrio, cancro della mammella e dell'ovaio ed eventi tromboembolici.
- Le creme contenenti estradiolo ad alto dosaggio non devono essere prescritte insieme ad altri medicinali per la TOS.

Maggiori informazioni sui medicinali

Le creme contenenti estradiolo oggetto di questa revisione contengono 100 microgrammi di estradiolo per grammo di crema.

Sono un tipo di terapia ormonale sostitutiva topica: contengono l'ormone femminile estradiolo, utilizzato per sostituire l'estradiolo naturale, i cui livelli nell'organismo diminuiscono dopo la menopausa. Queste creme contenenti estradiolo ad alto dosaggio sono autorizzate nell'UE da alcuni anni per il trattamento dei sintomi di atrofia vaginale nelle donne in postmenopausa. Sono commercializzate in Austria, Bulgaria, Cechia, Croazia, Estonia, Germania, Lettonia, Lituania, Slovacchia e Ungheria con i seguenti nomi commerciali: Linoladiol, Linoladiol N, Linoladiol Estradiol, Estradiol Wolff e Montadiol.

Maggiori informazioni sulla procedura

La revisione relativa alle creme contenenti estradiolo ad alto dosaggio (0,01 %) è stata avviata l'11 aprile 2019 su richiesta della Commissione europea, ai sensi dell'[articolo 31 della direttiva 2001/83/CE](#).

Nel 2014 l'EMA aveva completato una revisione del rischio di assorbimento sistemico con creme contenenti estradiolo ad alto dosaggio e raccomandato misure per minimizzarlo, compreso il limite di utilizzo delle creme per un periodo non superiore a 4 settimane. Tuttavia, a marzo 2019 la Corte di giustizia dell'Unione europea ha parzialmente annullato le conclusioni della revisione per motivi procedurali. Sebbene la Corte di giustizia non abbia messo in discussione le conclusioni scientifiche, il

parziale annullamento ha comportato l'invalidazione di alcune delle misure adottate per la riduzione al minimo del rischio.

La revisione è stata effettuata innanzitutto dal comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC), il comitato responsabile della valutazione delle questioni di sicurezza per i medicinali per uso umano, che ha formulato una serie di raccomandazioni. Dopo un riesame richiesto da uno dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il PRAC ha successivamente confermato le sue conclusioni.

Le raccomandazioni del PRAC sono state trasmesse al gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate – medicinali per uso umano (CMDh), che le ha adottate all'unanimità il 30 gennaio 2020. Il CMDh è un organismo che rappresenta gli Stati membri dell'UE, l'Islanda, il Liechtenstein e la Norvegia. Ha la responsabilità di garantire standard di sicurezza armonizzati per i medicinali autorizzati mediante procedure nazionali.

Le raccomandazioni del PRAC saranno ora attuate dagli Stati membri dell'UE, dall'Islanda, dal Liechtenstein e dalla Norvegia.