

Allegato II

**Conclusioni scientifiche e motivi della variazione dei termini delle
autorizzazioni all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Riassunto generale della valutazione scientifica dei medicinali contenenti estradiolo ad alto dosaggio per uso topico

Nel maggio 2012, la Germania (BfArM) ha richiesto la valutazione del profilo rischi/benefici generale dei medicinali contenenti estradiolo (E2) ad alto dosaggio, indicati per uso topico per il trattamento dell'atrofia vaginale (per via intravaginale e sulla cute della vulva e della vagina). La Germania ha espresso preoccupazione in merito al fatto che questi medicinali contenenti estradiolo, indicati solo per uso locale, mostrassero un'elevata concentrazione ematica all'applicazione, osservata solo con i medicinali autorizzati per l'uso sistemico.

In questa procedura sono stati valutati due gruppi di medicinali, rappresentati da Linoladiol N (crema, estradiolo 0,01% p/p) e Linoladiol HN (crema, estradiolo 0,005% p/p e prednisolone 0,4% p/p). Linoladiol N e Linoladiol HN sono approvati tramite procedure nazionali in diversi Stati membri.

Medicinali contenenti estradiolo 0,01% p/p per uso topico (Linoladiol N)

Il CHMP ha tenuto conto di tutti i dati disponibili in merito a farmacocinetica, determinazione della dose, efficacia e sicurezza, inclusa la sicurezza endometriale, dei medicinali contenenti estradiolo per somministrazione intravaginale e/o somministrazione sulla cute della vulva, e anche i ben noti rischi della terapia ormonale sostitutiva (TOS) sistemica nell'indicazione terapeutica approvata.

Gli studi principali a sostegno dell'applicazione intravaginale sono gli studi SCO 5109 e SCO 5174.

Lo studio SCO 5109, uno studio esplorativo, monocentrico, a un unico periodo, sull'estradiolo è stato condotto per determinare la biodisponibilità dell'estradiolo da Linoladiol N in 16 donne sane in post-menopausa, di età compresa tra 45 e 70 anni. L'obiettivo primario dello studio era stimare l'entità dell'esposizione all'estradiolo dopo l'applicazione della formulazione in esame, Linoladiol N.

Le variabili primarie erano l' AUC_{0-36} e la C_{0max} dell'estradiolo, vale a dire che l'entità dell'esposizione è stata stimata come area sotto la curva della concentrazione di estradiolo aggiustata rispetto al basale e la concentrazione plasmatica massima di estradiolo aggiustata rispetto al basale.

Il valore medio dell' AUC_{0-36} (1285,2 pg/ml·h) e della C_{max} (103,5 pg/ml) indica l'esposizione sistemica all'estradiolo prodotta dalla crema intravaginale. Sono state determinate le concentrazioni sieriche di estradiolo, con i risultati principali seguenti: AUC_{0-36} aggiustata rispetto al basale 900 pg/ml h, C_{0max} aggiustata rispetto al basale 92,2 pg/ml. La C_{0max} media aggiustata (92,2 pg/ml) era pari all'89% della C_{max} totale.

Il picco di concentrazione dell'estradiolo è stato raggiunto 6 ore dopo l'applicazione (mediana).

Trentasei ore dopo l'applicazione, nella maggior parte dei soggetti le concentrazioni di estradiolo erano tornate alla concentrazione basale pre-somministrazione. La concentrazione sierica di estradiolo media al basale era 11,3 pg/ml. La concentrazione sierica di estradiolo media a 36 ore, ossia l'ultimo punto temporale di prelievo dei campioni di sangue, era 10,7 pg/ml.

Nello studio SCO 5174, uno studio post-autorizzativo randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, a gruppi paralleli, che ha esaminato l'efficacia e la sicurezza di Linoladiol N nel trattamento di 48 donne in post-menopausa con atrofia vaginale, il parametro primario in esame era l'indice di maturazione vaginale (*Vaginal Maturation Index*, VMI). I parametri secondari in esame comprendevano i sintomi di atrofia vaginale e pH vaginale. Con riferimento al VMI, Linoladiol N è risultato superiore al placebo in misura statisticamente significativa (VMI medio nel gruppo Linoladiol N: al basale 24,47%, al giorno 31, 64,23%; gruppo placebo: al basale 32,01%, al giorno 31 37,17%)

In questo studio, le concentrazioni sieriche medie di estradiolo al basale e al giorno 31 (ossia circa 36 ore dopo la somministrazione del farmaco di studio il giorno 29) erano rispettivamente 6,4 pg/ml e 15,1 pg/ml, nel gruppo Linoladiol N, e rispettivamente 4,4 pg/ml e 6,2 pg/ml, nel gruppo placebo. Non sono stati presentati studi sull'uso cutaneo di Linoladiol N nella zona genitale esterna.

Il CHMP ha osservato che i dati di farmacocinetica dimostrano l'assorbimento dell'estradiolo dopo l'applicazione vaginale di Linoladiol N. Sono prevedibili effetti sistemici, poiché i livelli di estradiolo aumentano al di sopra dei livelli post-menopausali, compresi tra 10 e 20 pg/ml.¹

I livelli sistemici dell'estradiolo in questi due studi destano preoccupazione. Sulla base dello studio SCO 5109, si conclude che i livelli sierici osservati di estradiolo, somministrato due volte alla settimana, sono simili a quelli raggiunti con la terapia ormonale sostitutiva (TOS) sistemica. Inoltre, nello studio SCO 5174 si è osservato che le concentrazioni sieriche di estradiolo non erano tornate ai livelli basali circa 36 ore dopo la somministrazione di Linoladiol N.

È stato eseguito un confronto dei dati di farmacocinetica con altri medicinali per applicazione locale. Il CHMP ha osservato che la dose di mantenimento raccomandata per Linoladiol N è circa 8 volte più elevata rispetto alla dose di mantenimento di estradiolo 25 mcg compresse vaginali ed estradiolo anello vaginale, e 20 volte più elevata della dose di mantenimento di estradiolo 10 mcg compresse vaginali.

Il CHMP ha convenuto con il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio che non solo la dose, ma anche l'assorbimento e le concentrazioni sistemiche di estradiolo per somministrazione topica sono elementi d'interesse. È stata eseguita un'analisi storica dei dati di farmacocinetica dell'estradiolo dopo applicazione vaginale, su diversi studi pubblicati. Dei tre farmaci di confronto (compresse vaginali 10 e 25 mcg e anello vaginale) discussi, estradiolo compresse vaginali 25 mcg è associato alla più elevata esposizione sistemica all'estradiolo ed è stato confrontato con Linoladiol N. Dopo una dose singola di estradiolo compresse vaginali 25 mcg, la C_{max} senza correzione per il basale era di 206 pmol/l, mentre la C_{media} senza correzione per il basale durante le prime 24 ore era di 86 pmol/l, sulla base degli studi di Notelovitz (2002) e Nilsson e Heimer (1992). In confronto, dopo una dose singola di Linoladiol N, la C_{max} senza correzione per il basale era di 393 pmol/l, mentre la C_{media} senza correzione per il basale durante le prime 24 ore era di 178 pmol/l (Lauritzen, 1992; Göres, 1995 e Mazur, 2003).

Tenendo conto dei valori corretti per il basale la C_{max} e la C_{media} nell'intervallo di 24 ore dopo la somministrazione del farmaco erano pari rispettivamente a 175 pmol/l e 55 pmol/l, riguardo a estradiolo compresse vaginali 25 mcg, e rispettivamente a 331 pmol/l e 120 pmol/l, riguardo a Linoladiol N.

Nonostante le limitazioni dei confronti storici con altri medicinali ad applicazione locale, si può concludere che l'esposizione all'estradiolo dopo la somministrazione di Linoladiol N è notevolmente più elevata rispetto alla somministrazione di altri medicinali a base di estradiolo a più basso dosaggio per la terapia topica intravaginale. L'esposizione settimanale è più elevata per Linoladiol N rispetto ad altri medicinali e ciò solleva timori per la sicurezza, in particolare dato il potenziale di esposizione sistemica a lungo termine nella pratica clinica quotidiana. La farmacocinetica del regime posologico di Linoladiol N somministrato sulla cute della vulva non è stata studiata e, pertanto, il CHMP ha ritenuto che l'indicazione dovesse essere ristretta al solo trattamento vaginale (e non sulla cute della vulva) dopo l'insuccesso di un trattamento con estrogeni a più basso dosaggio e che la durata del trattamento

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

dovesse essere limitata a quattro settimane. Informazioni chiare devono essere riportate nel paragrafo relativo alla posologia.

Il CHMP ha osservato che i dati a disposizione sulla sicurezza di Linoladiol sono limitati e che non vi era una valutazione prospettica della sicurezza, in particolare della sicurezza endometriale. In termini di dati di farmacovigilanza, sono stati riferiti in totale 11 casi, comprendenti segnalazioni spontanee e casi di letteratura. Tuttavia, non è possibile trarre conclusioni in merito alla sicurezza endometriale sulla base dei dati post-immissione in commercio, a causa del limitato numero di casi totali segnalati per Linoladiol N e dei casi con fattori di confondimento che riferivano eventi endometriali. Oltre ai timori per la sicurezza endometriale, i rischi noti per i medicinali contenenti estrogeni per via sistemica per la TOS sono: cancro della mammella, carcinoma dell'ovaio, tromboembolia venosa, ictus ischemico. Pertanto, il CHMP ha ritenuto necessario, dati i potenziali rischi legati a tutti i trattamenti TOS, riportare nel relativo paragrafo delle informazioni sul prodotto le informazioni sulla supervisione e sulle opportune avvertenze, ad es. su iperplasia e carcinoma endometriale, cancro della mammella e dell'ovaio.

Inoltre, la limitazione a 4 settimane d'impiego di questi medicinali è giustificata dai dati clinici attualmente disponibili. Tuttavia, a causa dell'assenza, a oggi, di segnalazioni specifiche sulla sicurezza e la nota mancanza di sensibilità delle segnalazioni spontanee, sono da attendersi solo i rischi ben noti della TOS sistemica. La restrizione dell'indicazione al solo uso intravaginale (e non sulla cute della vulva) dopo l'insuccesso di un trattamento con estrogeni a più basso dosaggio, così come la limitazione della durata del trattamento, rispecchieranno più accuratamente i dati scientifici e clinici a disposizione e la conoscenza clinica attuale sull'uso dei medicinali contenenti estradiolo per somministrazione topica e di Linoladiol N.

Medicinali contenenti estradiolo 0,005 % p/p / prednisolone 0,4 % p/p per uso topico (Linoladiol HN)

Il CHMP ha tenuto conto anche dei dati disponibili per Linoladiol HN, che si limitavano per lo più a dati post-immissione in commercio. Non sono stati presentati studi clinici sulla farmacocinetica/assorbimento di estradiolo e prednisolone, sulla determinazione della dose e sull'efficacia di Linoladiol HN nelle indicazioni terapeutiche approvate.

Linoladiol HN contiene sia estradiolo che prednisolone e si può prevedere un effetto antinfiammatorio del prednisolone sulla cute infiammata. Inoltre, dato il contenuto del corticosteroide prednisolone, l'uso di Linoladiol HN è raccomandato solo per la terapia a breve termine (fino a quattro settimane). Il CHMP ha ritenuto che Linoladiol HN potesse continuare a essere utilizzato nel trattamento esterno iniziale a breve termine di patologie acute e lievi della cute della zona genitale femminile esterna, caratterizzate da infiammazione, bruciore e prurito, per le quali sono indicati i corticosteroidi ad azione debole e l'estradiolo a basso dosaggio. Inoltre, deve essere aggiunto un chiaro riferimento alla popolazione di pazienti (donne in post-menopausa) a cui è destinato il trattamento. Il CHMP ha ritenuto altresì che la durata massima del trattamento dovesse continuare a essere limitata a quattro settimane e il paragrafo sulla posologia dovesse riportare informazioni chiare sul fatto che il trattamento oltre le quattro settimane non è raccomandato.

Per quanto concerne l'uso di Linoladiol HN per il trattamento di *lichen sclerosus genitalis*, il CHMP ha osservato che, secondo la conoscenza clinica attuale sul trattamento di questa patologia, l'estradiolo non rappresenta un'opzione terapeutica. Il CHMP ha pertanto raccomandato la cancellazione di questa indicazione dalle informazioni sul prodotto.

Inoltre, sebbene Linoladiol HN contenga una minore (metà) concentrazione di estrogeno rispetto a Linoladiol N, il CHMP ha ritenuto che le informazioni sul prodotto dovessero comunque riportare

avvertenze adeguate riguardo ai rischi della terapia ormonale sostitutiva. Si richiede il monitoraggio clinico e si deve usare cautela ad es. nelle pazienti con anamnesi positiva per tumori maligni estrogeno-dipendenti e tumori dell'utero. Si richiede vigilanza per rilevare possibili effetti indesiderati sistemici e atrofia cutanea. L'uso prolungato non è raccomandato e irritazione cutanea, ipersensibilità e perdite sono state riportate tra gli effetti indesiderati. In linea con l'attuale conoscenza scientifica, nelle informazioni sul prodotto sono stati riportati un chiarimento riguardo alla natura del principio attivo, estradiolo, come estrogeno più potente e il potenziale effetto sulla cute e informazioni genetiche.

Rapporto rischi/benefici complessivo

Il comitato ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti estradiolo 0,01% p/p, per il trattamento esterno a breve termine dell'atrofia vaginale in pazienti in post-menopausa, quando un trattamento con estrogeni per via topica non abbia avuto successo, rimane favorevole, fatte salve le limitazioni, le avvertenze e le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto.

Il comitato ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti estradiolo 0,005% p/p, prednisolone 0,4% p/p per uso topico, per il trattamento esterno iniziale a breve termine di patologie acute e lievi della cute della zona genitale femminile esterna, caratterizzate da infiammazione, bruciore e prurito, in pazienti in post-menopausa, per le quali sono indicati i corticosteroidi ad azione debole e l'estradiolo a basso dosaggio, rimane favorevole, fatte salve le limitazioni, le avvertenze e le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto.

Procedura di riesame

In seguito all'adozione del parere del CHMP e alle raccomandazioni espresse durante la riunione del CHMP del dicembre 2013, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato una richiesta di riesame solo per il medicinale Linoladiol N.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha concordato di limitare la durata massima del trattamento a quattro settimane e di limitare la via di somministrazione alla sola somministrazione intravaginale, per tenere conto dei timori riguardo ai dati sull'esposizione a lungo termine e della mancanza dei dati di studio sul trattamento della cute della vulva.

Vi erano due principali punti di disaccordo con il parere del CHMP affrontati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio nei motivi per il riesame.

In primo luogo, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha dissentito dalla limitazione dell'indicazione raccomandata per Linoladiol N di *“Trattamento dell'atrofia vaginale dovuta a carenza di estrogeni nelle donne in post-menopausa, dopo l'insuccesso di almeno un trattamento con estrogeni per via topica a più basso dosaggio”*. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio era a favore dell'indicazione iniziale di *“Trattamento dell'atrofia vaginale dovuta a carenza di estrogeni nelle donne in post-menopausa”*.

In secondo luogo, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio era in disaccordo con la valutazione del CHMP del profilo generale del medicinale Linoladiol N. Ha sostenuto che il profilo di farmacocinetica, l'esposizione sistemica e i rischi potenziali non devono essere valutati in relazione alla TOS sistemica, e che l'uso topico di Linoladiol N non può essere paragonato al trattamento TOS sistemico. Pertanto, non condividevano che alcune delle modifiche proposte dal CHMP fossero inserite nelle informazioni sul prodotto.

Le conclusioni del CHMP su questi punti sollevati nei motivi del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio sono riportate di seguito.

Il CHMP ha eseguito una nuova valutazione dei dati di efficacia disponibili nell'indicazione interessata. In particolare, il CHMP ha rivalutato i dati di farmacocinetica disponibili, nonché il confronto con i trattamenti esistenti in consultazione con le linee guida internazionali.

Le linee guida cliniche^{2,3} propongono l'uso degli estrogeni per via topica dopo una risposta assente/inadeguata a lubrificanti/idratanti vaginali non ormonali e ad altri interventi non ormonali. I prodotti a base di un elevato dosaggio di estradiolo, come Linoladiol N, non sono specificatamente presi in considerazione in queste raccomandazioni. Gli autori dichiarano che nelle donne in post-menopausa che lamentano sintomi vaginali come unico disturbo, tali sintomi possono essere gestiti in modo sicuro ed efficace con la terapia con estrogeni a basso dosaggio, che riduce i rischi associati alla terapia ormonale sistemica a lungo termine.

In termini di dati di farmacocinetica, i livelli sistemici di estradiolo sono d'interesse, a causa dei ben noti timori per la sicurezza. Durante la procedura di deferimento, è stato eseguito un confronto tra i dati di farmacocinetica disponibili per Linoladiol N e quelli di altri medicinali ad applicazione locale. In questo confronto sono stati inclusi altri tre medicinali applicati per via intravaginale: compresse vaginali da 10 mcg e 25 mcg e anello vaginale da 2 mg. Sulla base del confronto fornito dei valori di C_{max} e C_{media} per Linoladiol N, sembra che l'esposizione sistemica all'estradiolo allo *steady state* (due volte alla settimana) sia circa 2,5-3 volte più elevata rispetto alle compresse da 10 mcg e di circa il 25% più elevata per Linoladiol N crema rispetto alle compresse da 25 mcg. Nonostante le limitazioni dovute ai confronti storici, si può concludere che l'esposizione sistemica all'estradiolo osservata per Linoladiol N è più elevata rispetto a quella osservata per altri medicinali a base di estradiolo destinati all'uso topico vaginale. I livelli sistemici osservati per questo medicinale, con la somministrazione due volte alla settimana, sono paragonabili a quelli riscontrati per medicinali nell'intervallo medio del dosaggio di estradiolo. Non si sa al momento attuale se la somministrazione due volte alla settimana (con un'elevata esposizione sistemica agli estrogeni che si verifica due volte alla settimana) si traduca in un rischio inferiore rispetto alla somministrazione quotidiana, e tale eventualità rappresenta un importante motivo di preoccupazione.

I dati di farmacocinetica disponibili dimostrano che l'estradiolo viene assorbito sistemicamente dopo l'applicazione intravaginale di Linoladiol N. I dati di farmacocinetica tratti dallo studio SCO 5174 indicano che le concentrazioni di estradiolo, 6 ore dopo la somministrazione (C_{max} 92,2 pg/ml) raggiungono un picco ben al di sopra dei livelli post-menopausali raccomandati e non sono tornate ai livelli basali a 36 ore dalla somministrazione (probabili livelli minimi). Si sono anche riscontrate diminuzioni di FSH e LH, che indicano, in aggiunta, l'esistenza di una significativa esposizione sistemica.

Dal momento che l'esposizione sistemica osservata per Linoladiol N è molto più elevata rispetto a quella riferita per altri medicinali contenenti estradiolo disponibili per l'uso intravaginale, limitare la durata del trattamento a quattro settimane è ritenuto un'adeguata misura di minimizzazione del rischio, dati i timori per la sicurezza esistenti e le incertezze che circondano l'esposizione sistemica dell'estradiolo correlata a questo medicinale, nella popolazione target di donne in post-menopausa.

L'esposizione sistemica non è richiesta né consigliata per la terapia topica e solleva noti timori per la sicurezza, riconosciuti per la TOS sistemica. Sulla base della dose più elevata e della sostanziale esposizione sistemica all'estradiolo, dal punto di vista della sicurezza questo medicinale è paragonabile ai medicinali TOS sistemici. Poiché l'atrofia vaginale, dovuta a carenza di estrogeni, nelle donne in post-menopausa, è una condizione cronica, ci si attende una ricomparsa dei segni e dei sintomi con la sospensione della terapia topica con estrogeni. Con l'uso periodico di questo medicinale non si può

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

escludere un aumento del rischio correlato agli estrogeni. Per tale ragione, il CHMP ha raccomandato di restringere la limitazione dell'uso di questi medicinali a solo 4 settimane (senza uso ripetuto) e ha consigliato di prendere in considerazione terapie alternative non ormonali oppure a base di prodotti topici contenenti un basso dosaggio di estradiolo. nel caso in cui ricomparissero i sintomi dell'atrofia vaginale.

Il comitato ha accolto l'argomentazione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio secondo cui, sebbene le attuali linee guida cliniche differenzino fra trattamenti per uso sistemico e topico a base di estrogeni, e i trattamenti topici siano chiaramente raccomandati per questa condizione clinica, esse non favoriscono una classificazione tra i diversi trattamenti topici. Pertanto, un'indicazione di seconda linea come proposta nel parere del CHMP iniziale, ossia l'uso di Linoladiol N dopo l'insuccesso del trattamento con estradiolo per uso topico a basso dosaggio, sebbene intesa, non è esplicitamente dichiarata nelle linee guida internazionali. Il comitato ha pertanto convenuto che l'indicazione potesse essere "*Trattamento dell'atrofia vaginale dovuta a carenza di estrogeni nelle donne in post-menopausa*", secondo i motivi del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, fatta salva la limitazione della durata di impiego di questi medicinali a solo 4 settimane (non uso ripetuto), come sopra citato.

Al fine di assicurare questa breve durata d'impiego, il CHMP ha chiesto il ritiro delle confezioni da 100 g in tutti gli Stati membri dell'UE in cui i medicinali sono autorizzati, poiché questa grande confezione di crema è ritenuta superflua in virtù delle nuove raccomandazioni per la durata d'impiego. Inoltre, per l'ulteriore minimizzazione di eventuali rischi potenziali per la sicurezza, è stato chiesto ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio di fornire un piano dettagliato, tra cui tempistiche brevi precise sull'adattamento delle confezioni ridotte (25 g), per l'aggiunta di un applicatore nella confezione e il ritiro delle confezioni da 35 g e 50 g, in tutti gli Stati membri dell'UE in cui sono attualmente autorizzate.

Valutazione rischio/beneficio complessiva

Le linee guida di trattamento attuali per l'atrofia vaginale raccomandano l'uso di estrogeni vaginali locali a basso dosaggio, unitamente a lubrificanti o idratanti non ormonali. È stato dimostrato che la terapia vaginale con estrogeni produce un miglioramento dei segni e dei sintomi di atrofia vaginale. Sulla base della totalità dei dati a oggi disponibili sulla sicurezza e sull'efficacia dei medicinali contenenti estradiolo 0,01% p/p, il CHMP ha confermato che il rapporto rischi/benefici rimane favorevole, fatte salve le limitazioni, le avvertenze e le modifiche alle informazioni sul prodotto e le misure di minimizzazione del rischio concordate.

Motivi della variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Considerato che:

- il comitato ha preso in esame la procedura di cui all'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE dei medicinali contenenti estradiolo 0,01% p/p per uso topico, nonché i medicinali in associazione a dose fissa contenenti estradiolo 0,005% p/p con prednisolone 0,4% p/p per uso topico;
- il comitato ha riesaminato tutti i dati disponibili provenienti da studi clinici, studi farmacoepidemiologici, letteratura pubblicata, esperienza post-immissione in commercio, incluse le risposte presentate dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio per iscritto e in spiegazioni verbali, sull'efficacia e sulla sicurezza di questi medicinali per uso topico;

- per i medicinali contenenti estradiolo 0,01% p/p per uso topico, il comitato ha ritenuto che, alla luce dei dati attualmente disponibili, il rapporto rischi/benefici è favorevole nell'indicazione attualmente autorizzata, fatte salve le limitazioni, le avvertenze e le altre modifiche alle informazioni sul prodotto e le ulteriori misure di minimizzazione del rischio concordate. In particolare, il trattamento riguarda l'atrofia vaginale nelle donne in post-menopausa, la durata del trattamento deve limitarsi a quattro settimane e il medicinale è destinato unicamente alla somministrazione intravaginale. Inoltre, le controindicazioni e le avvertenze sono state aggiornate per tenere conto delle linee guida internazionali e della conoscenza clinica attuale in merito alla sicurezza della TOS sistemica, soprattutto riguardo a tromboembolia e cancro della mammella e dell'endometrio, e anche della nota mancanza di sensibilità della segnalazione spontanea di eventi avversi;
- al fine di assicurare che i medicinali contenenti estradiolo 0,01% p/p per uso topico non siano utilizzati per periodi superiori alle 4 settimane, il comitato ha imposto il ritiro delle confezioni da 100 g in tutti gli Stati membri dell'UE in cui tali medicinali sono autorizzati. Inoltre, è stato chiesto ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio di fornire un piano dettagliato, comprendente tempistiche brevi precise sull'adattamento delle confezioni ridotte (25 g) e il ritiro delle confezioni da 35 g e 50 g, in tutti gli Stati membri dell'UE in cui sono attualmente autorizzate;
- per i medicinali contenenti estradiolo 0,005% p/p con prednisolone 0,4% p/p per uso topico, il comitato ha ritenuto che, alla luce dei dati di sicurezza attualmente disponibili, questi medicinali devono essere utilizzati per il trattamento esterno iniziale a breve termine di patologie infiammatorie acute e lievi della cute della zona genitale esterna, nelle donne in post-menopausa, per le quali sono indicati i corticosteroidi ad azione debole e l'estradiolo. Sono state proposte limitazioni, avvertenze e altre modifiche alle informazioni sul prodotto, al fine di rispecchiare la conoscenza clinica attuale in merito alla sicurezza della TOS, soprattutto riguardo a tromboembolia e cancro della mammella e dell'endometrio;
- il comitato è del parere che il beneficio non sia superiore al rischio nell'indicazione di *lichen sclerosus genitalis* per i medicinali contenenti estradiolo 0,005% p/p con prednisolone 0,4% p/p, in linea con la conoscenza clinica attuale e, pertanto, questa indicazione deve essere cancellata.

Di conseguenza, il comitato ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti estradiolo 0,01% p/p per uso topico, così come dei medicinali contenenti estradiolo 0,005% p/p e prednisolone 0,4% p/p per uso topico, rimane favorevole, fatte salve le variazioni dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio, costituite da limitazioni, avvertenze e altre modifiche alle informazioni sul prodotto, oltre alle misure di minimizzazione del rischio concordate, come pertinente.