

II priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti rinkodaros leidimų sąlygas

Mokslinės išvados

Vietišškai vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra didelės koncentracijos estradiolio, mokslinio vertinimo bendroji santrauka

2012 m. gegužės mėn. Vokietija (BfArM) paprašė įvertinti bendrą makšties atrofijos gydymui skirtų vietišškai vartojamų (į makštį ir ant moters išorinių lyties organų (ir makšties) odos) vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra didelės koncentracijos estradiolio (E2), naudos ir rizikos balansą. Vokietija sunerimo dėl to, kad patepus šiais preparatais su estradioliu, kurie yra skirti vartoti tik vietišškai, kraujyje susidaro didelė estradiolio koncentracija, nors paprastai tai pasireiškia vartojant tik sisteminio poveikio preparatus.

Šios procedūros metu buvo vertinamos dvi preparatų grupės, iš kurių buvo pasirinkta po vieną vaistą – Linoladiol N (kremas, 0,01 % m/m estradiolio) ir Linoladiol HN (kremas, 0,005 % m/m estradiolio ir 0,4 % m/m prednizolono). Linoladiol N ir Linoladiol HN yra patvirtinti pagal nacionalines procedūras įvairiose valstybėse narėse.

Vietišškai vartojami vaistiniai preparatai, kuriuose yra 0,01 % m/m estradiolio (Linoladiol N)

CHMP atsižvelgė į visus turimus duomenis apie į makštį ir (arba) ant išorinių lyties organų odos vartojamų preparatų, kurių sudėtyje yra estradiolio, farmakokinetiką, dozės nustatymo tyrimus, veiksmingumą ir saugumą, įskaitant saugumą gimdos gleivinei, taip pat apie gerai žinomą pagal patvirtintą indikaciją taikomos sisteminio poveikio pakaitinės hormonų terapijos (PHT) keliamą riziką.

Pagrindiniai tyrimai, kuriais buvo pagrįstas šių vaistų vartojimas į makštį, yra tyrimai SCO 5109 ir SCO 5174.

Žvalgomas, vienacentris, vieno ciklo estradiolio tyrimas SCO 5109 buvo atliktas siekiant nustatyti estradiolio biologinį įsisavinamumą iš Linoladiol N, šį vaistą vartojant 16 sveikų 45–70 metų pomenopauzinio amžiaus moterų. Pagrindinis šio tyrimo tikslas buvo įvertinti estradiolio ekspoziciją pavartojus bandomojo preparato Linoladiol N.

Pagrindiniai kintamieji buvo estradiolio AUC_{0-36} ir $C_{\max}$, t. y. estradiolio ekspozicija buvo vertinama kaip plotas po pagal pradinius rodiklius pakoreguotos estradiolio koncentracijos kreivę ir pagal pradinius rodiklius pakoreguota maksimali estradiolio koncentracija kraujo plazmoje.

AUC_{0-36} (1285,2 pg/ml·h) ir $C_{\max}$ (103,5 pg/ml) reikšmės *vidurkis* rodo sisteminę į makštį vartojamame kreme esančio estradiolio ekspoziciją. Nustačius estradiolio koncentraciją kraujo serume, gauti tokie pagrindiniai rezultatai: pagal pradinius rodiklius pakoreguotas AUC_{0-36} – 900,8 pg/ml h, o pagal pradinius rodiklius pakoreguota $C_{\max}$ – 92,2 pg/ml. Pakoreguota vidutinė $C_{\max}$ (92,2 pg/ml) sudarė 89 % bendros $C_{\max}$.

Didžiausia estradiolio koncentracija (mediana) susidarė praėjus 6 valandoms nuo vaisto pavartojimo. Po 36 valandų nuo vaisto pavartojimo daugumos tiriamųjų atveju estradiolio koncentracija vėl sumažėjo iki pradinės koncentracijos, buvusios prieš pavartojant vaisto. Prieš pradedant gydymą vidutinė estradiolio koncentracija kraujo plazmoje buvo 11,3 pg/ml. Praėjus 36 valandoms, kai paskutinį kartą buvo paimta kraujo, vidutinė estradiolio koncentracija kraujo serume buvo 10,7 pg/ml.

Atliekant atsitiktinių imčių, abipusiai akla, placebo kontroliuojamą, paralelinių grupių, poregistracinį tyrimą SCO 5174, kurio metu buvo tiriamas Linoladiol N veiksmingumas ir saugumas gydant 48 pomenopauzinio amžiaus moteris, kurioms buvo diagnozuota makšties atrofija, pirminis tyrimų parametras buvo makšties epitelio subrendimo indeksas (angl. *vaginal maturation index*, VMI). Antriniai tyrimų parametrai buvo makšties atrofijos simptomai ir makšties pH. Pagal VMI Linoladiol N buvo statistiškai reikšmingai pranašesnis už placebo (vidutinis VMI Linoladiol N grupėje: prieš pradedant

gydymą – 24,47 %, 31-ą dieną – 64,23 %; placebo grupėje: prieš pradedant gydymą – 32,01 %, 31-ą dieną – 37,17 %).

Atliekant šį tyrimą, Linoladiol N grupėje vidutinė estradiolio koncentracija kraujo plazmoje prieš pradedant gydymą ir 31-ą dieną (t. y. praėjus maždaug 36 valandoms nuo tiriamojo vaisto pavartojimo 29-ą dieną) buvo atitinkamai 6,4 pg/ml ir 15,1 pg/ml, o placebo grupėje – 4,4 pg/ml ir 6,2 pg/ml.

Tyrimų, susijusių su Linoladiol N vartojimu ant išorinių lyties organų srities odos, nepateikta.

CHMP atkreipė dėmesį, jog farmakokinetiniai duomenys patvirtina, kad pavartojus Linoladiol N į makštį, jame esantis estradiolis absorbuojamas. Sisteminio poveikio galima tikėtis, nes estradiolio koncentracija pakyla virš pomenopauzinio lygio, kuris svyruoja nuo 10 iki 20 pg/ml¹.

Šių dviejų tyrimų metu nustatyta sisteminė estradiolio koncentracija sukėlė nerimo. Remiantis tyrimu SCO 5109, daroma išvada, kad du kartus per savaitę estradiolio koncentracija kraujo serume yra tokio lygio, kuris pasiekiamas taikant sisteminę pakaitinę hormonų terapiją (PHT). Be to, tyrimo SCO 5174 metu nustatyta, kad praėjus maždaug 36 valandoms po Linoladiol N pavartojimo, estradiolio koncentracija kraujo plazmoje nesumažėjo iki pradinio lygio.

Buvo palyginti Linoladiol N ir kitų vietiškai vartojamų vaistinių preparatų farmakokinetiniai duomenys. CHMP atkreipė dėmesį, kad rekomenduojama palaikomoji Linoladiol N dozė yra maždaug 8 kartus didesnė už palaikomąją 25 µg makšties tablečių ir estradiolio makšties žiedo dozę ir 20 kartų didesnė už palaikomąją estradiolio 10 µg makšties tablečių dozę.

CHMP sutiko su rinkodaros teisės turėtoju, kad svarbi ne tik vietiškai vartojamo estradiolio dozė, bet ir jo absorbcija ir sisteminė koncentracija. Buvo atlikta iš kelių publikuotų tyrimų surinktų estradiolio, vartojimo į makštį, farmakokinetinių duomenų istorinė analizė. Iš trijų palyginamųjų vaistų (10 ir 25 µg makšties tablečių ir makšties žiedo), kurie buvo aptariami, 25 µg tabletės siejamos su didžiausia sisteminė estradiolio ekspozicija; jos buvo lyginamos su Linoladiol N. Remiantis *Notelovitz* (2002) bei *Nilsson* ir *Heimer* (1992) tyrimais, suvartojus vieną 25 µg estradiolio makšties tablečių dozę, estradiolio C_{max} , jos nepakoregavus pagal pradinius rodiklius, buvo 206 pmol/l, o pagal pradinius rodiklius nepakoreguota $C_{vidutinė}$ pirmas 24 valandas siekė 86 pmol/l. Tuo tarpu suvartojus vieną Linoladiol N dozę, estradiolio C_{max} , jos nepakoregavus pagal pradinius rodiklius, buvo 393 pmol/l, o pagal pradinius rodiklius nepakoreguota $C_{vidutinė}$ pirmas 24 valandas siekė 178 pmol/l (*Lauritzen*, 1992; *Göres*, 1995 ir *Mazur*, 2003).

Atsižvelgiant į pagal pradinius rodiklius pakoreguotas reikšmes, vartojant 25 µg estradiolio makšties tabletes, C_{max} ir $C_{vidutinė}$ 24 valandas po vaisto pavartojimo siekė atitinkamai 175 ir 55 pmol/l, o vartojant Linoladiol – atitinkamai 331 ir 120 pmol/l.

Nepaisant istorinių palyginimų su kitais vietiškai vartojamais vaistiniais preparatais trūkumų, galima padaryti išvadą, kad estradiolio ekspozicija pavartojus Linoladiol N yra gerokai didesnė, nei pavartojus kitų vietiškai taikomų intravaginalinei terapijai skirtų preparatų, kuriuose estradiolio dozės yra mažesnės. Savaitinė estradiolio ekspozicija vartojant Linoladiol N yra didesnė, nei vartojant kitus preparatus, todėl kyla abejonių dėl šio vaisto saugumo, ypač atsižvelgiant į ilgalaikio sisteminio poveikio kasdienėje klinikinėje praktikoje galimybę. Estradiolio farmakokinetika taikant Linoladiol N dozavimo režimą, kai šis vaistas vartojamas ant išorinių lyties organų odos, nebuvo ištirta, todėl CHMP laikėsi nuomonės, kad indikaciją reikia apriboti, numatant galimybę šį vaistą vartoti tik į makštį (bet ne ant išorinių lyties organų odos), kai gydymas vaistu su mažesne estrogeno doze yra neveiksmingas, o

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

gydymo trukmę – apriboti iki keturių savaičių. Informacijos apie vaisto dozavimą skyriuje turi būti pateikta aiški informacija.

CHMP atkreipė dėmesį į tai, kad turimi duomenys apie Linoladiol saugumą yra negausūs ir kad jokio perspektyvinio saugumo vertinimo, ypač vaisto saugumo gimdos gleivinei, neatlikta. Kalbant apie farmakologinio budrumo duomenis, iš viso buvo pranešta apie 11 atvejų, įskaitant spontanius pranešimus ir literatūroje aprašytus atvejus. Tačiau, remiantis po pateikimo rinkai surinktais duomenimis, jokių išvadų apie vaisto saugumą gimdos gleivinei negalima padaryti – dėl nedidelio bendro su Linoladiol N susijusių atvejų, apie kuriuos buvo pranešta, skaičiaus ir dėl su gimdos gleivinės reiškiniais susijusių atvejų, kuriais buvo nustatyta ir iškraipiančiųjų veiksnių. Be nerimą keliančių klausimų dėl vaisto saugumo gimdos gleivinei, taip pat yra žinomi šie PHT skirtų sisteminio poveikio preparatų su estrogenų keliama pavojai: krūties vėžys, kiaušidžių vėžys, venų tromboembolija ir išeminis insultas. Todėl CHMP laikėsi nuomonės, kad atsižvelgiant į galimą riziką, susijusią su visais PHT skirtais vaistais, atitinkamame preparato informacinių dokumentų skyriuje turi būti pateikta informacija apie priežiūrą ir atitinkami įspėjimai dėl, pvz., gimdos gleivinės hiperplazijos ir karcinomos bei krūties ir kiaušidžių vėžio.

Be to, šių preparatų vartojimo apribojimas iki 4 savaičių pagrįstas šiuo metu turimais klinikinių tyrimų duomenimis. Tačiau, atsižvelgiant į tai, kad ligi šiol negauta nė vieno konkretaus pranešimo dėl saugumo, ir į tai, kad iš spontanių pranešimų gaunama nepakankamai tiksli informacija, galima tikėtis tik gerai žinomos sisteminio poveikio PHT keliamos rizikos. Apribojus šio vaisto indikaciją ir numčius galimybę vartoti jį tik į makštį (bet ne ant išorinių lyties organų odos), kai gydymas vaistu su mažesne estrogeno doze yra neveiksmingas, ir apribojus gydymo trukmę, bus geriau atsižvelgta į turimus mokslinius ir klinikinių tyrimų duomenis, taip pat į dabartinės klinikinės praktikos žinias apie vietiniam vartojamą preparatą su estradioliu ir Linoladiol N vartojimą.

Vietiniam vartojami vaistiniai preparatai, kuriuose yra 0,005 % m/m estradiolio ir 0,4 % m/m prednizolono (Linoladiol HN)

CHMP taip pat atsižvelgė į turimus duomenis apie Linoladiol HN; daugiausia tai buvo po pateikimo rinkai surinkti duomenys. Nebuvo pateikta nė vieno klinikinio tyrimo, kurio metu būtų tiriama estradiolio ir prednizolono farmakokinetika ir (arba) absorbcija, ieškoma tinkamiausia dozė ar vertinamas Linoladiol HN veiksmingumas, šį vaistą vartojant pagal patvirtintas terapines indikacijas.

Linoladiol HN sudėtyje yra ir estradiolio, ir prednizolono, todėl galima tikėtis priešūždegiminio prednizolono poveikio uždegimo paveiktai odai. Be to, dėl Linoladiol HN sudėtyje esančio kortikosteroido prednizolono kiekio, šis vaistas rekomenduojamas tik trumpalaikiai terapijai (iki keturių savaičių trukmės). CHMP laikėsi nuomonės, kad Linoladiol HN galima toliau vartoti taikant pirminį trumpalaikį išorinį ūmių ir lengvų uždegimą, deginimo pojūtį ir niežėjimą sukeliančių išorinių moters lyties organų srities odos ligų, kurios gydomos silpną poveikio kortikosteroidais ir mažomis estradiolio dozėmis, gydymą. Be to, preparato informacinius dokumentus reikia papildyti aiškia informacija apie pacientų populiaciją, kuriai šis vaistas skirtas (pomenopauzinio amžiaus moteris). Taip pat CHMP laikėsi nuomonės, kad ilgiausia gydymo trukmė ir toliau turėtų būti apribota iki keturių savaičių, o skyriuje, kuriame pateikiama informacija apie vaisto dozavimą, turi būti aiškiai nurodyta, kad tęsti gydymą ilgiau kaip keturias savaites nerekomenduojama.

Dėl Linoladiol HN vartojimo pagal *lichen sclerosus genitalis* gydymo indikaciją, CHMP atkreipė dėmesį, kad, atsižvelgiant į dabartinės klinikinės praktikos žinias apie šios ligos gydymą, estradiolis nėra tas vaistas, kurį reikėtų vartoti šiuo atveju. Todėl CHMP rekomendavo išbraukti šią indikaciją iš preparato informacinių dokumentų.

Be to, nors Linoladiol HN sudėtyje esančio estrogeno koncentracija yra (perpus) mažesnė, nei esančio Linoladiol N, CHMP laikėsi nuomonės, kad preparato informaciniuose dokumentuose vis tiek turi būti atitinkami įspėjimai dėl pakaitinės hormonų terapijos keliamos rizikos. Pacientės, kurių ligos istorijoje yra, pvz., nuo estrogeno priklausomas piktybinis navikas arba gimdos navikas, turėtų būti stebimos klinikinėmis sąlygomis, be to, gydant jas reikėtų imtis atsargumo priemonių. Būtina akylai stebėti, ar pacientei nepasireiškia galimas sisteminis šalutinis poveikis ir odos atrofija. Vartoti vaistą ilgą laiką nerekomenduojama, o prie nepageidaujamų reiškinių nurodytas odos sudirginimas, padidėjęs jautrumas ir tepimas. Atsižvelgiant į dabartinės mokslinės žinias, preparato informaciniuose dokumentuose taip pat buvo pateiktas paaiškinimas apie veikliosios medžiagos estradiolio, kuris yra stipriausiai veikiantis estrogenas, svarbiausias savybes ir galimą poveikį odai bei genetinę informaciją.

Bendras naudos ir rizikos balansas

Komitetas priėjo prie išvados, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra 0,01 % m/m estradiolio, naudos ir rizikos balansas taikant trumpalaikį išorinį makšties atrofijos gydymą pomenopauzinio amžiaus pacientėms, kai bent vienas vietiskai vartojamas vaistas su estrogenu yra neveiksmingas, tebėra teigiamas, jeigu bus nustatyti apribojimai, į preparato informacinius dokumentus bus įtraukti įspėjimai ir padaryti preparato informacinių dokumentų pakeitimai, dėl kurių buvo sutarta.

Komitetas priėjo prie išvados, kad vietiskai vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra 0,005 % m/m estradiolio ir 0,4 % m/m prednizolono, naudos ir rizikos balansas taikant pirminį trumpalaikį išorinį ūmių ir lengvų uždegimą, deginimo pojūtį ir niežėjimą sukeliančių išorinių moters lyties organų srities odos ligų, kurios gydomos silpno poveikio kortikosteroidais ir mažomis estradiolio dozėmis, gydymą pomenopauzinio amžiaus pacientėms, tebėra teigiamas, jeigu bus nustatyti apribojimai, į preparato informacinius dokumentus bus įtraukti įspėjimai ir padaryti preparato informacinių dokumentų pakeitimai, dėl kurių buvo sutarta.

Pakartotinio priimtos nuomonės nagrinėjimo procedūra

2013 m. gruodžio mėn. įvykusiame CHMP posėdyje priėmus CHMP nuomonę ir rekomendacijas, tik iš vieno rinkodaros teisės turėtojo buvo gautas prašymas pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę dėl vaistinio preparato Linoladiol N.

Rinkodaros teisės turėtojas sutiko apriboti ilgiausią gydymo trukmę iki keturių savaičių ir apriboti šio vaisto vartojimo būdą, numatant galimybę vartoti jį tik į makštį; taip buvo išspręsti nerimą kėlę klausimai dėl ilgalaikio poveikio duomenų ir trūkstančių tyrimų duomenų, susijusių su išorinių lyties organų odos gydymu.

Aiškindamas prašymo pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę priežastis, rinkodaros teisės turėtojas nurodė du pagrindinius mokslinius klausimus, dėl kurių jis nesutiko su CHMP nuomone.

Visų pirma rinkodaros teisės turėtojas nesutiko su rekomenduotu Linoladiol N indikacijos apribojimu: „*Pomenopauzinio amžiaus moterims diagnozuotos estrogeno trūkumo sukeltos makšties atrofijos gydymas, kai bent vienas vietiskai vartojamas vaistas su mažesne estrogeno doze yra neveiksmingas*“. Rinkodaros teisės turėtojas palankiau vertino pirminę indikaciją: „*Pomenopauzinio amžiaus moterims diagnozuotos estrogeno trūkumo sukeltos makšties atrofijos gydymas*“.

Antra, rinkodaros teisės turėtojas nesutiko su CHMP atliktu bendrų Linoladiol N charakteristikų įvertinimu. Jis teigė, kad vaisto farmakokinetinės charakteristikos, sisteminė ekspozicija ir keliama potenciali rizika neturėtų būti vertinami atsižvelgiant į sisteminio poveikio PHT ir kad vietiskai

vartojamo Linoladiol N negalima lyginti su sisteminio poveikio PHT. Tad rinkodaros teisės turėtojas nesutiko, kad keli CHNP pasiūlyti daliniai pakeitimai būtų įtraukti į produkto informacinius dokumentus.

CHMP išvados dėl šių rinkodaros teisės turėtojo paaiškinime iškeltų klausimų pateikiamos toliau.

CHMP iš naujo įvertino turimus šio vaisto veiksmingumo susijusią indikaciją duomenis. Visų pirma CHMP, atsižvelgdamas į tarptautines gaires, pakartotinai įvertino turimus farmakokinetinius duomenis ir vaisto palyginimus su rinkoje esančiais vaistais.

Klinikinėse gairėse^{2,3} vietiškai vartojamus estrogenų preparatus siūloma vartoti kai nepasireiškia arba pasireiškia nepakankamas atsakas į vartojamus nehormoninius lubrikantus ir (arba) drėkiklius ir kitas nehormonines intervencines priemones. Didelės koncentracijos produktai su estradioliu, tokie kaip Linoladiol N, šiose rekomendacijose nėra specialiai aptariami. Autoriai teigia, kad simptomus, pasireiškiančius pomenopauzinio amžiaus moterims, kurios skundžiasi tik su makštimi susijusiais simptomais, galima saugiai ir veiksmingai kontroliuoti preparatų su nedidele estrogeno doze terapija; taip sumažėja su ilgalaikė sisteminio poveikio hormonų terapija siejama rizika.

Kalbant apie farmakokinetinius duomenis, sisteminė estradiolio koncentracija yra svarbi dėl gerai žinomų nerimą keliančių saugumo klausimų. Kreipimosi procedūros metu buvo palyginti turimi Linoladiol N ir kitų vietiškai vartojamų vaistinių preparatų farmakokinetiniai duomenys. Į šį palyginimą buvo įtraukti trys kiti į makštį vartojami vaistiniai preparatai: 10 ir 25 µg makšties tabletės ir 2 mg makšties žiedas. Remiantis pateiktu Linoladiol N C_{max} ir $C_{vidutinė}$ reikšmių palyginimu, atrodo, kad vartojant Linoladiol N kremą, sisteminė estradiolio ekspozicija nuostoviojoje būsenoje (du kartus per savaitę) yra maždaug 2,5–3 kartus didesnė už 10 µg tablečių ir maždaug 25 % didesnė už 25 µg tablečių. Nepaisant istorinių palyginimų trūkumų, galima padaryti išvadą, kad sisteminė estradiolio ekspozicija pavartojus Linoladiol N yra didesnė, nei pavartojus kitų į makštį vietiškai vartojamų estradiolio preparatų. Sisteminė estradiolio koncentracija vartojant šį preparatą du kartus per savaitę panaši į susidarantią vartojant preparatus, kuriuose esančio estradiolio dozė patenka į vidurinę dozės intervalą. Šiuo metu nežinoma, ar tai, kad preparatas vartojamas du kartus per savaitę (kai du kartus per savaitę susidaro didelė sisteminė estrogeno ekspozicija), pacientėms kyla mažesnė rizika, nei tuo atveju, kai vaistas vartojamas kasdien, ir tai kelia didelį susirūpinimą.

Turimi farmakokinetiniai duomenys patvirtina, kad pavartojus Linoladiol N į makštį, estradiolis absorbuojamas sistemiškai. Iš farmakokinetinių duomenų iš tyrimo SCO 5174 matyti, kad estradiolio koncentracija praėjus 6 valandoms po vaisto pavartojimo (C_{max} 92,2 pg/ml) pakyla gerokai virš rekomenduojamos pomenopauzinės koncentracijos ir praėjus 36 valandoms po vaisto pavartojimo nebesumažėja iki pradinio lygio (matoma iš hormonų koncentracijos lygių). Taip pat pastebėta, jog sumažėja folikulus stimuliuojančio liuteinizuojančio hormonų koncentracija, tad galima teigti, jog yra atitinkama sisteminė ekspozicija.

Kadangi sisteminė estradiolio ekspozicija vartojant Linoladiol N yra gerokai didesnė, nei nustatyta vartojant kitus į makštį vartojamus preparatus su estradioliu, laikomasi nuomonės, kad keturių savaičių gydymo trukmė yra tinkama rizikos mažinimo priemonė, atsižvelgiant į esamus nerimą keliančius saugumo klausimus ir su šiuo preparatu susijusius neaiškumus dėl sisteminės estradiolio ekspozicijos tikslinėje pomenopauzinio amžiaus moterų populiacijoje.

Kadangi sisteminė veikliosios medžiagos ekspozicija vartojant vietiškai vartojamus vaistus yra nei būtina, nei rekomenduojama ir dėl to kyla žinomų nerimą keliančių klausimų dėl saugumo, susijusio su sisteminio poveikio PHT. Atsižvelgiant į didesnę dozę ir didelę sisteminę estradiolio ekspoziciją, saugumo požiūriu šis preparatas yra panašesnis į sisteminio poveikio PHT preparatus. Kadangi dėl

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.

estrogenų trūkumo pomenopauzinio amžiaus moterų makšties atrofija yra ilgalaikis sutrikimas, nutraukus gydymą vietiškai vartojamais estrogeno preparatais, tikėtina, kad šios ligos požymiai ir simptomai atsinaujins. Negalima atmesti galimybės, kad pakartotinai pavartojus šio preparato, gali padidėti su estrogeno preparatais susijusi rizika. Dėl šios priežasties CHMP rekomendavo apriboti šių vaistinių preparatų vartojimą iki 4 savaičių (neleidžiant vartoti jų pakartotinai) ir patarti, atsinaujinus makšties atrofijos simptomams, įvertinti galimybę vartoti kitus vaistus, arba nehormoninius preparatus, arba vietiškai vartojamus preparatus su estradiolu mažomis dozėmis.

Komitetas pritarė rinkodaros teisės turėtojo argumentui, kad nors dabartinės klinikinės gairės sisteminio poveikio estrogeno turinčius vaistus atskiria nuo vietiškai vartojamų estrogeno turinčių vaistų ir šiai ligai gydyti aiškiai rekomenduoja vartoti vietiškai vartojamus vaistus, skirtingų vietiškai vartojamų vaistų diferencijavimo rekomendacijos nėra teikiamos. Taigi, pirminėje CHMP nuomonėje pasiūlyta antraeilė vaisto indikacija, t. y. pasiūlymas vartoti Linoladiol N, kai tam skirtas vietiškai vartojamas vaistas su nedidele estradiolio doze yra neveiksmingas, nėra išsamiai nurodytas tarptautinėse gairėse. Todėl komitetas sutiko, kad, remiantis rinkodaros teisės turėtojo nurodytomis priežastimis, indikacijos formuluotė galėtų būti tokia: „*Pomenopauzinio amžiaus moterims diagnozuotos estrogeno trūkumo sukeltos makšties atrofijos gydymas*“, jeigu šių vaistinių preparatų vartojimo trukmė bus apribota iki 4 savaičių (neleidžiant vartoti jų pakartotinai), kaip nurodyta pirmiau.

Siekdamas užtikrinti, kad šie vaistai būtų vartojami ne ilgiau, nei šį trumpą laikotarpį, CHMP pareikalavo, kad visose ES valstybėse narėse, kuriose galioja šių preparatų rinkodaros leidimai, iš rinkos turi būti išimtos 100 g dydžio pakuotės, nes pagal naujas rekomendacijas dėl vartojimo trukmės, ši didelė kremų pakuotė yra nebereikalinga. Siekiant dar labiau sumažinti galimą grėsmę pacientų saugumui, rinkodaros teisės turėtojų paprašyta pateikti išsamų planą, kuriame būtų nurodyti tikslūs trumpi terminai, iki kurių pabaigos mažesnio dydžio pakuotės (25 g) bus pritaikytos, jas papildant aplikatoriumi, o 35 ir 50 g pakuotės bus išimtos iš rinkos visose ES valstybėse narėse, kuriuose šiuo metu galioja jų rinkodaros leidimai;

Bendras naudos ir rizikos įvertinimas

Dabartinėse makšties atrofijos gydymo gairėse rekomenduojama vartoti vietiškai į makštį vartojamus estrogeno preparatus mažomis dozėmis kartu su nehormoniniais lubrikantais arba drėkikliais. Nustatyta, kad į makštį vartojamų estrogeno preparatų terapija palengvina makšties atrofijos požymius ir simptomus. Remdamasis visais ligi šiol surinktais duomenimis apie vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra 0,01 % m/m estradiolio, saugumą ir veiksmingumą, CHMP patvirtino kad jų naudos ir rizikos balansas tebėra teigiamas, jeigu bus nustatyti apribojimai, į preparato informacinius dokumentus bus įtraukti įspėjimai, padaryti preparato informacinių dokumentų pakeitimai ir įgyvendintos rizikos mažinimo priemonės, dėl kurių buvo sutarta.

Pagrindas keisti rinkodaros leidimų sąlygas

Kadangi

- komitetas apsvarstė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl vietiškai vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra 0,01 % m/m estradiolio, ir vietiškai vartojamų nustatytų dozių kombinuotų preparatų, kuriuose yra 0,005 % m/m estradiolio ir 0,4 % m/m prednizolono;
- komitetas peržiūrėjo visus turimus klinikinių tyrimų, farmakoepidemiologinių tyrimų, literatūroje paskelbtus ir po pateikimo rinkai sukaupus duomenis, įskaitant rinkodaros teisės

turėtojų raštu ir žodinių paaiškinimų metu pateiktus atsakymus, apie šių vietiškai vartojamų vaistinių preparatų veiksmingumą ir saugumą;

- dėl vietiškai vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra 0,01 % m/m estradiolio, komitetas laikėsi nuomonės, kad atsižvelgiant į šiuo metu turimus duomenis, šių pagal šiuo metu įregistruotą indikaciją vartojamų vaistų naudos ir rizikos balansas yra teigiamas, jeigu bus nustatyti apribojimai, į preparato informacinius dokumentus įtraukti įspėjimai ir padaryti kiti preparato informacinių dokumentų pakeitimai bei įgyvendintos kitos rizikos mažinimo priemonės, dėl kurių buvo sutarta. Visų pirma gydymas taikytinas makšties atrofija sergančioms pomenopauzinio amžiaus moterims, gydymo trukmę reikia apriboti iki keturių savaičių ir preparatas skirtas vartoti tik į makštį. Be to, buvo atnaujintos kontraindikacijos ir įspėjimai, kad būtų atsižvelgta į tarptautines gaires ir dabartines klinikinės praktikos žinias apie sisteminio poveikio PHT saugumą, ypač susijusias su tromboembolija bei krūties ir gimdos gleivinės vėžiu, taip pat į tai, kad iš spontaninių pranešimų apie nepageidaujamus reiškinius gaunama nepakankamai tiksli informacija;
- siekdamas užtikrinti, kad vietiškai vartojami vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra 0,01 % m/m estradiolio, nebūtų vartojami ilgiau nei 4 savaites, komitetas nurodė visose valstybėse narėse, kuriose galioja šių preparatų rinkodaros leidimai, iš rinkos išimti 100 g pakuotes. Be to, rinkodaros teisės turėtojų paprašyta pateikti išsamų planą, kuriame būtų nurodyti tikslūs trumpi terminai, iki kurių pabaigos mažesnio dydžio pakuotės (25 g) bus pritaikytos, o 35 ir 50 g pakuotės bus išimtos iš rinkos visose ES valstybėse narėse, kuriuose šiuo metu galioja jų rinkodaros leidimai;
- dėl vietiškai vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra 0,005 % m/m estradiolio ir 0,4 % m/m prednizolono, komitetas laikėsi nuomonės, kad atsižvelgiant į šiuo metu turimus saugumo duomenis, šie preparatai turėtų būti vartojami pirminiam trumpalaikiam išoriniam ūmių ir lengvų uždegiminių pomenopauzinio amžiaus moterų išorinės lyties organų srities odos ligų, kurios gydomos silpno poveikio kortikosteroidais ir estradioliu, gydymui. Buvo pasiūlyta nustatyti apribojimus, į preparato informacinius dokumentus įtraukti įspėjimus ir padaryti kitus preparato informacinių dokumentų pakeitimus, kad būtų atsižvelgta į dabartines klinikinės praktikos žinias apie PHT saugumą, ypač susijusias su tromboembolija bei krūties ir gimdos gleivinės vėžiu;
- komitetas laikosi nuomonės, kad, vadovaujantis dabartinėmis klinikinės praktikos žiniomis, pagal *lichen sclerosis genitalis* indikaciją vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra 0,005 % m/m estradiolio ir 0,4 % m/m prednizolono, nauda nėra didesnė už jų keliamą riziką, todėl šią indikaciją reikia išbraukti;

dėl šių priežasčių komitetas priėjo prie išvados, kad vietiškai vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra 0,01 % m/m estradiolio, bei vietiškai vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra 0,005 % m/m estradiolio ir 0,4 % m/m prednizolono, naudos ir rizikos balansas tebėra teigiamas, jeigu bus atitinkamai pakeistos rinkodaros leidimo sąlygos, t. y. nustatyti apribojimai, į preparato informacinius dokumentus įtraukti įspėjimai ir padaryti kiti preparato informacinių dokumentų pakeitimai, taip pat įgyvendintos rizikos mažinimo priemonės, dėl kurių buvo sutarta.