

Anness II
Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konklużjonijiet xjentifiċi

Fl-4 ta' April 2019, il-KE tat bidu għal proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE, u talbet lill-PRAC jivvaluta l-impatt tat-tħassib ta' hawn fuq dwar il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom estradjol (0.01% w/w) għall-użu topiku u joħroġ rakkomandazzjoni dwar jekk l-awtorizzazzjoni/rakkomandazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ta' dawn il-prodotti għandhiex/għandhomx tinżamm/jinżammu, tiġi/jiġu varjata/varjati, sospiża/sospizi jew revokata/revokati.

Il-PRAC adotta rakkomandazzjoni, fis-16 ta' Jannar 2020 li dak iż-żmien kienet ikkunsidrata mis-CMDh, skont l-Artikolu 107k tad-Direttiva 2001/83/KE.

Sommarju globali tal-valutazzjoni xjentifika mill-PRAC

L-ingredjent attiv ta' dawn il-prodotti huwa 17 β -estradijoli sintetiku, li huwa kimikament u bijoloġikament identiku għall-estradijoli uman endoġenu, li huwa responsabbli mill-karatteristiċi sesswali primarji u sekondarji tal-mara. Wara l-applikazzjoni vaġinali, l-estradijoli jiġi assorbit mill-epitelju vaġinali fejn jikkawża ż-żieda ta' numri ta' ċelloli tal-wiċċ u intermedji u jnaqqas l-għadd ta' ċelloli bażali. Huwa maħsub biex itaffi s-sintomi ta' atrofiya vaġinali jew sindrome ġeniturinarju fil-menopawża, li huwa definit bħala kumpless ta' sintomi u sinjali assoċjati ma' tnaqqis fl-estroġenu u ta' steroidi oħrajn tas-sess li jinvolvu bidliet fil-labia majora/minora, klitoride, vestibule/introitus, vaġina, uretra u l-bużżeġa tal-awrina.

Dan ir-rieżami nbeda wara *data* li wriet li kien hemm livell għoli fil-plażma ta' estradijoli (komparabbli mal-livelli tal-estradijoli għal prodotti għal terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni sistemika; HRT), aktar mill-valuri ta' medda ta' referenza ta' livelli ta' estradijoli fis-serum wara l-menopawża deskritti fil-letteratura (minn 10 sa 50 pg/mL) wara għoti vaġinali għall-prodotti mediċinali li fihom 100 mikrogramma estradijoli *f'kull* gramma.

Fl-4 ta' April 2019, il-KE tat bidu għal riferiment skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE, u talbet lill-PRAC biex jivvaluta l-impatt tat-tħassib ta' hawn fuq, fuq il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom l-estradijoli (0.01% w/w) għall-użu topiku u biex joħroġ rakkomandazzjoni dwar jekk l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq rilevanti għandhomx jinżammu, jiġu varjati, jiġu sospizi jew jiġu revokati.

Il-kamp ta' applikazzjoni ta' din il-proċedura huwa limitat għal prodotti mediċinali li fihom l-estradijoli (0.01 % w/w) għal użu topiku (krema, emulsjoni).

Il-prodotti huma kummerċjalizzati fl-Awstrija, fil-Bulgarija, fil-Kroazja, fir-Repubblika Ċeka, fl-Estonja, fil-Ġermanja, fl-Ungerija, fil-Latvja, fil-Litwanja u fis-Slovakkja.

Fid-9 ta' Diċembru 2019, wieħed mill-MAH (Dr. August Wolff GmbH & Co. KG. Arzneimittel) ippreżenta raġunijiet dettaljati għal eżaminazzjoni mill-ġdid tar-rakkomandazzjoni tal-PRAC dwar il-konklużjonijiet misluta mill-istudju farmakokinetiku (studju SCO 5109), l-applikabilità tal-informazzjoni dwar il-prodotti ewlieni tal-prodotti tal-HRT għall-informazzjoni dwar il-prodotti ta' prodotti mediċinali li fihom l-estradijoli (0.01 % w/w) għal użu topiku u dwar il-proporzjonalità tal-miżuri tal-minimizzazzjoni tar-riskju rakkomandati mill-PRAC.

Abbażi tad-*data* kollha disponibbli u wara li ġew iwwalutati bir-reqqa r-raġunijiet għal eżaminazzjoni mill-ġdid, il-PRAC żamm il-pożizzjoni tiegħu li l-esponiment sistemiku għall-estradijoli oġġla mill-medda normali ta' wara l-menopawża wara li jingħata għoti wieħed ta' prodotti mediċinali li fihom l-estradijoli (0.01 % w/w) għal użu topiku jqajjem dubbi serji dwar ir-riskji tas-sigurtà ta' dawn il-prodotti peress li r-reazzjonijiet avversi assoċjati mal-esponiment sistemiku għall-estradijoli ma jistgħux jiġu esklużi abbażi tad-*data* disponibbli.

Tabilhaqq, għet osservata żieda sinifikanti ta' estradjol sistemiku sa ħames darbiet oġġla mil-limitu massimu ta' referenza tal-livelli tal-estradjol fis-serum ta' wara l-menopawża ta' 10-20 pg/mL kif ukoll żieda oġġla mil-limitu massimu ta' referenza ta' 50 pg/mL. Barra minn hekk, l-estradjol oġġla aktar mil-livelli tal-menopawża huma osservati sa 36 siegħa wara l-għoti.

Minkejja d-*data* limitata disponibbli peress li ma sar l-ebda studju ta' sejbien tad-doża u sar biss studju kliniku wieħed ikkontrollat bi placebo biex jappoġġa l-effikaċja fi grupp limitat ta' pazjenti u b'tul limitat tal-użu (4 ġimgħat), l-effikaċja titqies li ntweriet biżżejjed meta mqabbla mal-placebo matul perjodu ta' trattament ta' 4 ġimgħat fl-indikazzjoni awtorizzata.

F'termini ta' sigurtà, għalkemm hemm esponiment kbir wara t-tqegħid fis-suq, l-ebda konklużjoni definita dwar il-profil tas-sigurtà għal aktar minn 4 ġimgħat ma tista' tinstilet ibbażata biss fuq rapporti dwar is-sigurtà ta' każijiet individwali u minħabba n-numru baxx ta' każijiet rappurtati.

Madankollu, dan ma jistax jiġi interpretat bħala riassigurazzjoni ta' nuqqas ta' riskju. Minħabba n-natura ta' dawn il-prodotti (topiċi) u l-fatt li ilhom fis-suq għal għexieren ta' snin, wieħed jista' jistenna livell konsiderevoli ta' nuqqas ta' rappurtar ta' ADRs. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti ttrattati b'estradjol 0.01 % w/w huma mistennija li jkunu ta' età oġġla u jbatu minn mard sottostanti, li jista' jagħmilha anqas probabbli li jiġu identifikati effetti avversi bħala potenzjalment relatati mal-esponiment għall-estradjol u li jirrapportuwhom.

F'Eudravigilance ġew identifikati każijiet li jirrappurtaw ADRs sistemiċi wara applikazzjoni topika ta' 0.01 % w/w krema ta' estradjol.

F'dawn il-każijiet, reazzjonijiet serji ġew irrappurtati prinċipalment dwar riskji magħrufa li huma assoċjati mal-użu tal-estradjol f'HRT sistemika (kanċer tas-sider, incidenti ċerebrovaskulari u tħaxxin endometrijali). Madankollu, fil-biċċa l-kbira tal-każijiet, l-HRT sistemika ntużat b'mod konkomitanti filwaqt li ġie deskritt użu fit-tul ta' krema ta' estradjol b'konċentrazzjoni għolja. Madankollu, ma setax jiġi eskluż effett addittiv potenzjali tal-krema vaġinali ta' estradjol għal riskji assoċjati mal-HRT.

Il-maġġoranza tar-rapporti tal-każijiet kollha għandhom diversi fatturi ta' konfużjoni, u l-ADR sistemiċi relatati biss ma' prodotti mediċinali li fihom 100 mikrogramma estradjol għal kull gramma għal użu intravaġinali ma jistgħux jiġu esklużi. Madankollu, minħabba n-nuqqas ta' rappurtar speċjalment għal prodotti topiċi, u meta titqies il-popolazzjoni fil-mira (nisa wara menopawża b'ħafna medikazzjoni u fatturi ta' riskju konkomitanti), in-nuqqas ta' rapporti mhux imfixkla ma jistax jiġi spjegat bħala nuqqas ta' riskju. Barra minn hekk, is-sinjali għall-avvenimenti ta' interess, bħall-karċinoma, huma ġeneralment diffiċli biex jiġu identifikati, speċjalment b'sett limitat ta' *data*. Għalkemm ma seta' jiġi identifikat l-ebda tħassib ġdid rilevanti dwar is-sigurtà mid-*data* rrappurtata disponibbli attwali minħabba l-iskarsezza tagħha, ma jistgħux jinstiltu konklużjonijiet definittivi dwar is-sigurtà ta' prodotti mediċinali li fihom 0.01 % w/w estradjol għal użu topiku fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq.

Id-*data* dwar is-sigurtà mil-letteratura hija wkoll skarsa ħafna. L-uniku studju (SCO 5174) li identifika 83 ADR mhux serji f'29 pazjent minn 51 pazjent ittrattati kellu biss trattament ta' 4 ġimgħat. Barra minn hekk, l-esponiment fit-tul għall-prodotti mediċinali għall-użu topiku li fihom 0.01 % w/w estradjol mhuwix dokumentat. Il-maġġoranza tal-istudji eżistenti ffukaw fuq prodotti ta' estradjol b'doża baxxa li wrew karatteristiċi differenti mill-prodotti tal-estradjol b'doża oġġla. B'mod ġenerali, għalkemm ir-rieżami tal-letteratura ma żvelat l-ebda tħassib ġdid dwar is-sigurtà, għad hemm nuqqas ta' informazzjoni dwar is-sigurtà għal prodotti mediċinali ta' 0.01 % w/w estradjol għal użu topiku meta jintuża fit-tul.

Il-PRAC ikkonsulta grupp ta' esperti ad-hoc ta' ġinekoloġi u rappreżentanti tal-pazjenti dwar l-użu kliniku ta' dawn il-prodotti mediċinali kif ukoll dwar it-tul tal-użu tagħhom. B'mod ġenerali, l-esperti qablu li l-użu topiku ta' prodotti li fihom qawwa għolja ta' estradjol għat-trattament ta' atrofiya vaġinali

fin-nisa wara l-menopawża, jekk wara kollox jintuża, jitqies bħala għażla terapewtika sekondarja limitata, b'benefiċċji u riskji incerti meta mqabbla ma' prodotti topiċi ta' doża baxxa. Barra minn hekk, l-esperti kienu tal-fehma li l-użu ta' dawn il-preparazzjonijiet ta' doża għolja b'applikazzjoni topika għandu jkun limitat għal massimu ta' 4 ġimgħat, b'mod partikolari meta jitqiesu l-livelli ta' esponiment sistemiku milfuq u d-data limitata ħafna disponibbli dwar il-profil tas-sigurtà ta' użu aktar fit-tul.

Fid-dawl tal-elementi ta' hawn fuq, b'mod partikolari s-serjetà tal-effetti mhux mixtieqa assoċjati mal-esponiment sistemiku tal-estradjol (eż. ir-riskju ta' tromboemboliżmi fil-vini, puplesija, kanċer tal-ovarji, karċinoma endometrijali), u l-fatt li dawn il-prodotti mediċinali huma maħsuba li jaġixxu lokalment u l-użu intenzjonat (trattament topiku ta' sintomi ta' atrofija vaġinali minħabba nuqqas ta' estrogeni), il-PRAC żamm il-pożizzjoni tiegħu li l-użu ta' dawn il-prodotti għandu jkun limitat għal trattament wieħed sa 4 ġimgħat.

Jekk is-sintomi jippersistu għal aktar minn 4 ġimgħat, għandhom jiġu kkunsidrati terapiji alternattivi.

Il-PRAC evalwa wkoll l-adekwatezza tad-daqsijiet tal-pakketti tal-prodotti u kkonkluda li d-daqs tal-pakkett ta' 25 g huwa d-daqs adegwat għaċ-ċiklu ta' trattament ta' 4 ġimgħat. Daqsijiet ta' pakketti ta' aktar minn 25 g jistgħu jwasslu għal użu aktar fit-tul tal-prodott għal aktar minn 4 ġimgħat u għalhekk daqsijiet ta' pakketti bħal dawn m'għandhomx jiġu awtorizzati.

Il-PRAC talab ukoll li l-informazzjoni dwar il-prodott tiġi aġġornata filwaqt li jitqies l-għarfien kliniku attwali dwar is-sigurtà ta' prodotti tal-estrogeni għal applikazzjoni vaġinali li l-esponiment sistemiku għall-estrogeni tagħhom huwa oġġa mill-medda normali ta' wara l-menopawża speċjalment fir-rigward tar-riskji assoċjati bħal avvenimenti ta' tromboemboliżmu, kanċer tas-sider u tal-endometriju. L-informazzjoni dwar il-prodott għandha ssegwi l-elementi għal prodotti tal-estrogeni għal applikazzjoni vaġinali li l-esponiment sistemiku għall-estrogeni tagħhom huwa oġġa mill-medda normali ta' wara l-menopawża, skont l-informazzjoni ewlenija tal-prodott dwar il-prodotti tal-HRT. Distinzjoni fis-sezzjoni 4.8 tal-SmPC bejn l-avvenimenti avversi rrapportati għal dawn il-prodotti u l-avveniment avvers li ġew osservati bħala effett tal-klassi fit-trattament bl-HRT giet meqjusa li kienet ċara biżżejjed fl-informazzjoni dwar il-Prodott.

Biex tiżdiedis-sensibilizzazzjoni dwar l-HCPs u l-pazjenti dwar it-tul ta' żmien tal-użu limitat sa 4 ġimgħat, il-PRAC talab li tiġi inkluża twissija f'kaxxa fl-imballaġġ ta' barra u ta' ġewwa tal-prodotti mediċinali. Barra minn hekk, il-qawwa tal-prodotti għandha tintwera wkoll f'mikrogrammi *għal kull* gramma ta' krema/emulsjoni.

Sar qbil ukoll dwar komunikazzjoni diretta għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa, flimkien ma' pjan ta' komunikazzjoni, biex jinformat lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa rilevanti dwar ir-rakkomandazzjonijiet il-godda u l-miżuri tal-minimizzazzjoni tar-riskju.

Raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Billi,

- Il-Kumitat dwar il-Valutazzjoni tar-Riskji tal-Farmakovigilanza (PRAC) ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE għall-prodotti mediċinali li fihom l-estradjol (0.01% w/w) għal użu topiku;
- Il-PRAC irrieżamina t-totalità tad-data ppreżentata fir-rigward tar-riskju ta' reazzjonijiet avversi għall-mediċina minħabba assorbiment sistemiku tal-estradjol. Dan jinkludi t-tweġibiet sottomessi mid-Detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq, il-letteratura ppubblikata, ir-rappurtar spontanju, kif ukoll l-eżitu ta' grupp ta' esperti ad hoc ta' ġinekologi u rappreżentanti tal-pazjenti. Il-PRAC ikkunsidra wkoll ir-raġunijiet ippreżentati minn wieħed mill-MAH (Dr.

August Wolff GmbH & Co. KG) bħala baži għat-talba tagħhom għal eżaminazzjoni mill-ġdid tar-rakkomandazzjoni tal-PRAC ;

- Il-PRAC ikkunsidra li l-effikaċja ta' prodotti mediċinali li fihom l-estradjol (0.01 % w/w) għal użu topiku ntweriet biżżejjed meta mqabbel ma' placebo matul perjodu ta' trattament ta' 4 ġimgħat fit-trattament tas-sintomi tal-atrofija vaġinali minħabba nuqqas ta' estrogeni f'nisa li għaddew mill-menopawża;
- Fid-dawl tad-*data* disponibbli bħalissa, il-PRAC ikkonkluda li hemm esponiment sistemiku oġġetiv mill-medda normali ta' wara l-menopawża wara l-użu topiku ta' prodotti mediċinali li fihom l-estradjol (0.01 % w/w) għal użu topiku li jiġġustifika miżuri tal-minimizzazzjoni tar-riskju.
- Il-PRAC innota li d-*data* dwar is-sigurtà u l-effikaċja dwar it-trattament għal aktar minn 4 ġimgħat kif ukoll l-użu ripetut ta' prodotti mediċinali li fihom l-estradjol (0.01% w/w) għal użu topiku huma nieqsa jew limitati ħafna. Għalhekk, minħabba l-limitazzjoni tad-*data*, l-esponiment sistemiku għall-estradjol fil-medda ta' wara l-menopawża normali ta' dawn il-prodotti u r-riskji assoċjati mal-esponiment sistemiku għall-estrogeni, dawn il-prodotti għandhom jintużaw biss għal perjodu ta' trattament wieħed sa massimu ta' 4 ġimgħat;
- Il-PRAC ikkonkluda wkoll li l-informazzjoni dwar il-prodott għandha tiġi aġġornata biex tikkunsidra l-għarfien kliniku attwali dwar is-sigurtà ta' prodotti tal-estrogeni għal applikazzjoni vaġinali li l-esponiment sistemiku tagħhom għall-estrogeni huwa oġġetiv mill-medda normali ta' wara l-menopawża, speċjalment fir-rigward tar-riskji ta' avvenimenti ta' tromboemboliżmu, kanċer tas-sider u tal-endometriju;
- Biex jitnaqqas ir-riskju ta' użu fit-tul jew ripetut u biex jiġi żgurat li l-pazjenti jaderixxu mat-tul ta' żmien rakkomandat tal-użu, id-daqs massimu tal-pakkett tal-prodott mediċinali awtorizzat m'għandux jaqbeż 25 g;
- Fl-aħħar nett, il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni dwar il-prodott għandha tiġi aġġornata biex tiżdied is-sensibilizzazzjoni dwar il-qawwa ta' dawn il-prodotti mediċinali u dwar il-perjodu massimu ta' trattament. Barra minn hekk, sar qbil dwar komunikazzjoni professjonali tal-kura tas-saħħa diretta biex tenfasizza l-użu ristrett u t-twissijiet, flimkien mal-iskedi ta' żmien għad-distribuzzjoni tagħha.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, il-PRAC ikkonkluda, fid-dawl tad-*data* disponibbli li tinkludi r-raġunijiet dettaljati ppreżentati minn Dr. August Wolff GmbH & Co. KG matul il-fażi ta' eżaminazzjoni mill-ġdid, li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom l-estradjol (0.01% w/w) għal użu topiku jibqa' favorevoli soġġett għal bidliet fl-informazzjoni dwar il-prodott u miżuri oħra tal-minimizzazzjoni tar-riskju kif deskritti f'din ir-rakkomandazzjoni.

Pożizzjoni tas-CMDh

Wara li rrieżamina r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet u r-raġunijiet globali tal-PRAC għal rakkomandazzjoni.

Konklużjoni ġenerali

Konsegwentement, is-CMDh ikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom estradjol (0.01% w/w) għal użu topiku jibqa' favorevoli soġġett għall-emendi fl-informazzjoni dwar il-prodott deskritti hawn fuq.

Għalhekk, is-CMDh jirrakkomanda l-varjazzjoni tat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal prodotti mediċinali li fihom l-estradjol (0.01% w/w) għal użu topiku.