

Anness II

Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' prodotti mediċinali għal użu topiku li fihom konċentrazzjoni għolja ta' estradiol

F'Mejju 2012, il-Ġermanja (BfArM) talbet l-evalwazzjoni tal-bilanċ ġenerali tal-benefiċċju/riskju ta' prodotti mediċinali li fihom konċentrazzjoni għolja ta' estradiol (E2) indikati għal użu topiku għall-kura ta' atrofija vaġinali (intravaġinali u fuq il-ġilda tal-vulva u l-vaġina). Il-Ġermanja kienet imħassba li dawn il-prodotti li fihom estradiol, li huma indikati biss għal użu lokali, juru konċentrazzjoni tad-demem għolja mal-applikazzjoni, u din normalment tidher biss fi prodotti awtorizzati għal użu sistemiku.

F'din il-proċedura ġew ivvalutati żewġ gruppi ta' prodotti rrappreżentati minn Linoladiol N (krema, 0.01% w/w estradiol), u Linoladiol HN (krema, 0.005% w/w estradiol u 0.4% w/w prednisolone). Linoladiol N u Linoladiol HN huma approvati permezz ta' proċeduri nazzjonali fi Stati Membri differenti.

Prodotti mediċinali għal użu topiku li fihom 0.01 % w / w estradiol (Linoladiol N)

Is-CHMP qies kull dejta disponibbli dwar il-farmakokinetika (PK), is-sejba tad-doża, l-effikaċja u s-sigurtà, inkluż is-sigurtà endometrijali, ta' prodotti li jingħataw intravaġinali u/jew li jingħataw fuq il-ġilda tal-vulva li fihom estradiol, kif ukoll ir-riskji magħrufin sew tat-terapija sistemika ta' sostituzzjoni tal-ormoni (HRT) fl-indikazzjoni terapewtika approvata.

L-istudji ewlenin li jappoġġaw l-applikazzjoni intravaġinali huma l-istudji SCO 5109 u SCO 5174.

L-Istudju SCO 5109, studju esplorattiv, b'ċentru wieħed, fuq perjodu wieħed dwar estradiol sar biex tiġi ddeterminata l-bijodisponibbiltà ta' estradiol minn Linoladiol N f'16-il mara b'saħħithom wara l-menopawża li għandhom bejn 45 u 70 sena. L-oġġettiv primarju tal-istudju kien li tiġi stmata l-firxa tal-esponiment ta' estradiol wara l-applikazzjoni tal-formulazzjoni tat-test Linoladiol N.

Il-fatturi varjabbli primarji kienu AUC_{0-36} u $C_{\max}$ ta' estradiol, jiġifieri l-estent tal-esponiment ġie stmat bħala l-erja taħt il-kurva tal-linja bażi ta' konċentrazzjoni ta' estradiol u l-konċentrazzjoni massima tal-plażma aġġustata skont il-linja bażi ta' estradiol.

Il-valur *medju* ta' AUC_{0-36} (1285.2 pg/ml·h) u $C_{\max}$ (103.5 pg/ml) jindikaw esponiment sistemiku għal estradiol mill-krema intravaġinali. Il-konċentrazzjonijiet ta' estradiol fis-serum ġew iddeterminati permezz tar-riżultati ewlenin li ġejjin: AUC_{0-36} aġġustat skont il-linja bażi 900.8 pg/ml h, $C_{\max}$ aġġustat skont il-linja bażi 92.2 pg/ml. Is- $C_{\max}$ medju aġġustat (92.2 pg/ml) ammonta għal 89% tas- $C_{\max}$ totali.

L-oġġla konċentrazzjoni ta' estradiol intlaħqet 6 sigħat wara l-applikazzjoni (medjan). Sitta u tletin siegħa wara l-applikazzjoni, il-konċentrazzjonijiet ta' estradiol reġġu lura għall-konċentrazzjoni tal-linja bażi ta' qabel id-doża fil-maġġoranza tal-pazjenti. Il-konċentrazzjoni tal-linja bażi medja ta' estradiol fis-serum kienet ta' 11.3 pg/ml. Il-konċentrazzjoni medja ta' estradiol fis-serum wara 36 siegħa, li huwa l-aħħar punt fil-ħin meta ttiehdu kampjuni tad-demem, kienet ta' 10.7 pg/ml.

L-Istudju SCO 5174, studju każwali, double-blind, ta' wara t-tqegħid fis-suq fi grupp parallel, ikkontrollat bi placebo, li kien qiegħed jinvestiga l-effikaċja u s-sigurtà ta' Linoladiol N fil-kura ta' 48 mara wara l-menopawża b'atrofija vaġinali, il-parametru primarju tat-test kien l-indiċi tal-maturazzjoni vaġinali (VMI). Il-parametri sekondarji tat-test inkludew sintomi ta' atrofija vaġinali u l-pH vaġinali. Fir-rigward tal-VMI, Linoladiol N kien statistikament superjuri b'mod sinifikanti għall-placebo (il-valur medju tal-grupp ta' Linoladiol N tal-VMI: fil-linja bażi 24.47%, fil-31 jum, 64.23%; il-grupp tal-placebo: linja bażi 32.01%, fil-31 jum, 37.17%).

F'dan l-istudju, il-konċentrazzjonijiet medji ta' estradiol fis-serum fil-linja bażi u fil-31 jum (jiġifieri madwar 36 siegħa wara l-ġhoti tal-medikazzjoni tal-istudju fid-29 jum) kienu 6.4 pg/ml u 15.1 pg/ml, rispettivament, fil-grupp ta' Linoladiol N u 4.4 pg/ml u 6.2 pg/ml, rispettivament, fil-grupp tal-placebo. Ma ġie sottomess ebda studju dwar l-użu kutanju ta' Linoladiol N fiż-żona ġenitali esterna.

Is-CHMP innota li d-dejta farmakokinetika turi li estradiol jiġi assorbit wara l-applikazzjoni vaġinali ta' Linoladiol N. Huma mistennija effetti sistemici peress li l-livelli ta' estradiol jiżdiedu iktar mil-livelli ta' wara l-menopawża li jvarjaw minn 10-20 pg/ml.¹

Il-livelli sistemici ta' estradiol f'dawn iż-żewġ studji qajmu tħassib. Abbażi tal-istudju SCO 5109, ġie konkluz li darbtejn fil-ġimġha kienu osservati livelli ta' estradiol fis-serum simili għal dawk mil-ħuqa b'terapija sistemika għas-sostituzzjoni tal-ormoni (HRT). Barra minn hekk, fi studju SCO 5174 kien osservat li l-konċentrazzjonijiet ta' estradiol fis-serum ma reġġhux lura għal-livelli tal-linja bażi madwar 36 siegħa wara l-ġhoti ta' Linoladiol N.

Sar tqabbil ta' dejta farmakokinetika ma' prodotti mediċinali oħrajn applikati lokalment. Is-CHMP innota li d-doża ta' manteniment irrakkomandata għal Linoladiol N hija madwar 8 darbiet oġħla mid-doża ta' manteniment ta' estradiol 25mcg pilloli vaġinali u estradiol ċirku vaġinali u 20 darba oġħla mid-doża ta' manteniment ta' estradiol 10 mcg pilloli vaġinali.

Is-CHMP qabel mal-MAH li mhux biss id-doża, iżda anki l-assorbiment u l-konċentrazzjonijiet sistemici ta' estradiol mogħti topikament huma ta' interess. Saret analiżi storika ta' dejta farmakokinetika ta' estradiol wara applikazzjoni vaġinali tul diversi studji ppubblikati. Mit-tliet komparaturi (pilloli vaġinali 10 and 25 mcg u ċirku vaġinali) diskussi, estradiol 25 mcg pilloli vaġinali 25 mcg huma assoċjati mal-oġħla esponiment sistemiku għal estradiol u tqabblu ma' Linoladiol N. Wara doża waħda ta' estradiol pilloli vaġinali 25 mcg, C_{max} mingħajr korrezzjoni tal-linja bażi kien 206 pmol/l, filwaqt li C_{medja} mingħajr korrezzjoni tal-linja bażi matul l-ewwel 24 siegħa kien 86 pmol/l ibbażat fuq l-istudji ta' Notelovitz (2002) u Nilsson u Heimer (1992). B'paragun, wara doża waħda ta' Linoladiol N, C_{max} mingħajr korrezzjoni tal-linja bażi kien 393 pmol/l, C_{medja} mingħajr korrezzjoni tal-linja bażi matul l-ewwel 24 siegħa kien 178 pmol/l (Lauritzen, 1992; Göres, 1995 u Mazur, 2003).

Meta jittieħdu inkonsiderazzjoni l-valuri korretti tal-linja bażi, C_{max} u C_{medja} fl-intervall ta' 24 siegħa wara l-ġhoti tad-droga kienu 175 pmol/l u 55 pmol/l, rispettivament, fir-rigward ta' estradiol pilloli vaġinali 25 mcg, u 331 pmol/l u 120 pmol/l, rispettivament, fir-rigward ta' Linoladiol N.

Minkejja kwalunkwe limitazzjoni ta' paraguni storiċi ma' prodotti mediċinali oħra applikati lokalment, jista' jiġi konkluz li l-esponiment għal estradiol wara l-ġhoti ta' Linoladiol N huwa ferm oġħla minn dak wara ġhoti ta' prodotti oħra għal terapija topika intravaġinali b'doża iktar baxxa ta' estradiol. L-esponiment ta' kull ġimġha huwa oġħla għal Linoladiol N milli bi prodotti oħra, u dan iqajjem tħassib dwar is-sigurtà, b'mod partikolari meta jiġi kkunsidrat il-potenzjal tal-esponiment sistemiku fit-tul fi Prattika klinika ta' kuljum. Il-farmakokinetika tal-kors ta' dożaġġ ta' Linoladiol N li jingħata fuq il-ġilda tal-vulva ma ġietx investigata u għalhekk is-CHMP ikkunsidra li l-indikazzjoni għandha tiġi ristretta għal kura vaġinali biss (u mhux fuq il-ġilda tal-vulva) wara li kura b'estroġenu iktar baxx ma tkunx irnexxiet, u l-perjodu tal-kura jkun limitat għal 4 ġimġhat. Għandha tiġi riflessa informazzjoni ċara fis-sezzjoni tal-pożoloġija.

Is-CHMP innota li d-dejta disponibbli dwar is-sigurtà ta' Linoladiol hija limitata u ma kien hemm disponibbli ebda evalwazzjoni prospettiva ta' sigurtà, b'mod partikolari s-sigurtà endometrijali. F'termini ta' dejta ta' farmakovigilanza, b'kollox ġew irrapportati 11-il każ inklużi rapporti spontanji u każijiet tal-letteratura. Madankollu, ma jistgħux jinstiltu konkluzjonijiet dwar is-sigurtà endometrijali

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

abbażi tad-dejta ta' wara t-tqegħid fis-suq, minħabba n-numru baxx ta' każijiet totali rrapportati għal Linoladiol u l-każijiet imħawda li jirrapportaw avvenimenti endometrijali. Minbarra t-tħassib ta' sigurtà endometrijali, riskji magħrufa ta' prodotti sistemiċi li fihom estrogeni għall-HRT huma kanċer tas-sider, kanċer fl-ovarji, tromboemboliżmu venuż, puplesija iskemika. Għalhekk, is-CHMP ikkunsidra li minħabba r-riskji potenzjali marbuta mal-kura kollha HRT, jeħtieġ li tiġi riflessa informazzjoni dwar is-superviżjoni u twissijiet xierqa dwar eż. iperplażja endometrijali u karċinoma, kanċer tas-sider u fl-ovarji, fis-sezzjoni xierqa tal-informazzjoni dwar il-prodott.

Barra minn hekk, ir-restrizzjoni għal 4 ġimgħat tal-użu ta' dawn il-prodotti hija ġġustifikata mid-dejta klinika disponibbli attwalment. Madankollu minħabba li ma kien hemm ebda rapport speċifiku ta' sigurtà s'issa u n-nuqqas magħruf ta' sensitività ta' rapportar spontanju, huma mistennija biss ir-riskji magħrufa ta' HRT sistemika. Restrizzjoni tal-indikazzjoni għal użu intravaginali biss (u mhux fuq il-ġilda tal-vulva) wara li ma tkunx irnexxiet kura b'estrogeni iktar baxx, kif ukoll limitazzjoni tal-perjodu ta' kura, sejra tirrifletti aħjar id-dejta xjentifika u klinika disponibbli u l-għarfien kliniku attwali dwar l-użu ta' prodotti li fihom estradiol li jingħataw topikament u Linoladiol N.

Prodotti mediċinali għal użu topiku li fihom 0.005 % w/w estradiol/0.4 % w/w prednisolone (Linoladiol HN)

Is-CHMP qies ukoll id-dejta disponibbli għal Linoladiol HN, li kienet limitata prinċipalment għal dejta ta' wara t-tqegħid fuq is-suq. Ma ġie sottomess ebda studju kliniku li jinvestiga PK/assorbiment ta' estradiol u prednisolone, is-sejba tad-doża u l-effikaċja ta' Linoladiol HN fl-indikazzjonijiet terapewtiċi approvati.

Linoladiol HN fih kemm estradiol kif ukoll prednisolone u huwa mistenni effett anti-infjammatorju tal-prednisolone fuq ġilda infjammata. Barra minn hekk, minħabba l-kontenut tal-kortikosteroidi prednisolone, l-użu ta' Linoladiol HN huwa rakkomandat biss għal użu f'terapija ta' żmien qasir (sa 4 ġimgħat). Is-CHMP ikkunsidra li Linoladiol HN jista' jibqa' jintuża fil-kura esterna inizjali għal perjodu ta' żmien qasir ta' mard tal-ġilda akut, ħafif, infjammata, f'ruq u f'haqq fiż-żona esterna ġenitali tan-nisa, li għalihom huma indikati kortikosteroidi li jaġixxu b'mod dgħajfef u estradiol f'doża baxxa. Barra minn hekk, għandha tiżdied ir-referenza ċara għall-popolazzjoni ta' pazjenti (nisa wara l-menopawza) li għandha tiġi kkurata. Barra minn hekk, is-CHMP ikkunsidra li l-perjodu massimu tal-kura għandu jibqa' jiġi ristrett għal 4 ġimgħat, u għandha tiġi riflessa informazzjoni ċara li kura itwal minn 4 ġimgħat mhijiex irrakkomandata fis-sezzjoni tal-pożoloġija.

Fir-rigward tal-użu ta' Linoladiol għall-kura ta' *lichen sclerosus genitalis*, is-CHMP innota li skont l-għarfien kliniku attwali dwar il-kura ta' din il-kundizzjoni, estradiol mhuwiex għażla ta' kura. Is-CHMP għalhekk irrakkomanda t-tħassir ta' din l-indikazzjoni mill-informazzjoni dwar il-prodott.

Barra minn hekk, għalkemm Linoladiol HN fih konċentrazzjoni iktar baxxa (nofs) ta' estrogeni minn Linoladiol N, is-CHMP ikkunsidra li l-informazzjoni dwar il-prodott għandha xorta tirrifletti twissijiet xierqa fir-rigward tar-riskji ta' terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni. Huwa mistenni monitoraġġ kliniku u għandha tingħata attenzjoni eż. f'pazjenti bi storja ta' tumuri malinni li jiddependu mill-estrogeni jew tumuri tal-utru. Hija meħtieġa viġilanza għal effetti sekondarji sistemiċi possibbli u atrofija tal-ġilda. Mhuwiex irrakkomandat użu fit-tul u irritazzjoni tal-ġilda, ipersensittività u tbajja fl-effetti mhux mixtieqa ġew riflessi. Ġiet riflessa wkoll kjarifika tan-natura tas-sustanza attiva, estradiol, bħala l-estrogeni iktar qawwi u l-effett potenzjali fuq il-ġilda u informazzjoni ġenetika fl-informazzjoni dwar il-prodott, f'konformità mal-għarfien xjentifiku attwali.

Bilanċ tal-benefiċċju/riskju

Il-Kumitat ikkonkluda li l-bilanċ tal-benefiċċju/riskju ta' prodotti mediċinali li fihom 0.01% w/w estradiol għall-kura esterna għal żmien qasir ta' atrofija vaġinali f'pazjenti wara l-menopawża meta tal-inqas ma tkunx irnexxiet kura topika waħda bl-estrogenu jibqa' pożittiv soġġett għar-restrizzjonijiet, it-twissijiet, it-tibdil fl-informazzjoni mifthiema dwar il-prodott.

Il-Kumitat ikkonkluda li l-bilanċ tal-benefiċċju/riskju ta' prodotti mediċinali li fihom 0.005% w/w estradiol, 0.4% w/w prednisolone għal użu topiku għall-kura esterna inizjali ta' perjodu qasir ta' mard tal-ġilda akut, ħafif, infjammat, ħruq u ħakk fiż-żona esterna ġenitali tan-nisa f'pazjenti wara l-menopawża, li għalihom kortikosteroidi li jaġixxu b'mod dgħajjef u estradiol f'doża baxxa huma indikati jibqa' pożittiv soġġett għar-restrizzjonijiet, it-twissijiet, it-tibdil fl-informazzjoni miftiehma dwar il-prodott.

Proċedura ta' eżaminazzjoni mill-ġdid

Wara l-adozzjoni tal-opinjoni u r-rakkomandazzjonijiet tas-CHMP waqt il-laqqgħa tas-CHMP f'Diċembru 2013, waslet biss talba ta' eżaminazzjoni mill-ġdid dwar il-prodott mediċinali Linoladiol N mingħand MAH wieħed.

L-MAH qabel li jillimita l-perjodu massimu ta' kura għal erba' ġimgħat u li jillimita mnejn jingħata għal għoti vaġinali biss, u dan jindirizza t-tħassib li jirrigwarda d-dejta dwar l-esponiment għal perjodu twil u d-dejta ta' studju nieqsa fir-rigward tal-kura tal-ġilda tal-vulva.

Kien hemm żewġ punti xjentifiċi ewlenin ta' nuqqas ta' qbil mal-opinjoni tas-CHMP indirizzati fir-raġunijiet tal-MAH għal eżaminazzjoni mill-ġdid.

Primarjament, l-MAH ma qabilx mar-restrizzjoni rakkomandata tal-indikazzjoni għal Linoladiol N ta' *"Kura ta' atrofija vaġinali minħabba nuqqas ta' estrogenu f'nisa wara l-menopawża meta tal-anqas ma tkunx irnexxiet kura topika waħda bl-estrogenu b'doża iktar baxxa"*. L-MAH kien favur l-indikazzjoni inizjali ta' *"Kura ta' atrofija vaġinali minħabba nuqqas ta' estrogenu f'nisa wara l-menopawża"*.

It-tieni nett, l-MAH ma qabilx mal-evalwazzjoni tas-CHMP tal-profil ġenerali tal-prodott Linoladiol N. Huma argumentaw li l-profil farmakokinetiku, l-esponiment sistemiku u r-riskji potenzjali m'għandhomx jiġu evalwati b'rabta ma' HRT sistemiku, u li l-użu topiku ta' Linoladiol N ma jistax jitqabbel ma' kura sistemika b'HRT. Għaldaqstant, huma ma qablux ma' xi wħud mill-emendi proposti mis-CHMP li għandhom jiġu implimentati fl-informazzjoni tal-prodott.

Il-konklużjonijiet tas-CHMP dwar dawn il-punti mqajma fir-raġunijiet tal-MAH ingħataw hawn taħt.

Is-CHMP wettaq evalwazzjoni ġdida tad-dejta disponibbli dwar l-effikaċja fl-indikazzjoni kkonċernata. B'mod partikolari, is-CHMP ivvaluta mill-ġdid id-dejta farmakokinetika disponibbli, kif ukoll it-tqabbil ma' kuri eżistenti f'konsultazzjoni mal-linji gwida internazzjonali.

Il-linji gwida kliniċi^{2,3} jipproponu l-użu ta' estrogenu topiku wara nuqqas ta' rispons/rispons inadegwat għal lubrikanti/moisturisers vaġinali mhux ormonali, u interventi oħra mhux ormonali. Prodotti b'doża għolja ta' estradiol bħal Linoladiol N mhumiex speċifikament ikkunsidrati f'dawn ir-rakkomandazzjonijiet. L-awturi jiddikjaraw li f'nisa wara l-menopawża li rrapportaw sintomi vaġinali bħala l-uniku lment, dawn is-sintomi jistgħu jiġu ġestiti b'mod sigur u effikaċi b'terapija b'estrogenu f'doża baxxa, li jnaqqas ir-riskji assoċjati ma' terapija sistemika ormonali fit-tul.

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

F'termini tad-dejta tal-PK, livelli sistemiċi ta' estradiol huma ta' interess minħabba tħassib ta' sigurtà magħruf sew. Matul il-proċedura ta' riferiment sar paragon ta' dejta PK ta' Linoladiol N disponibbli ma' prodotti mediċinali oħrajn applikati lokament. F'dan il-paragon, ġew inklużi tliet prodotti mediċinali oħrajn applikati ġol-vaġina: pilloli vaġinali 10mcg u 25mcg, u ċirku vaġinali 2mg. Abbażi tal-paragon ipprovdut tal-valuri C_{max} u C_{medja} għal Linoladiol N, jidher li l-esponiment sistemiku għal estradiol fi stat stabbli (darbtejn fil-ġimgħa) huwa bejn wieħed u ieħor 2.5-3 darbiet oġhla meta mqabbel ma' pilloli 10mcg u bejn wieħed u ieħor 25% oġhla għal krema Linoladiol N milli għall-pilloli ta' 25mcg. Minkejja xi limitazzjonijiet minħabba paragoni storiċi, jista' jiġi konkluż li l-esponiment sistemiku għal estradiol osservat għal Linoladiol N huwa oġhla minn dawk ta' prodotti oħra b'estradiol maħsuba għal użu vaġinali topiku. Il-livelli sistemiċi li dehru b'dan il-prodott b'għoti ta' darbtejn fil-ġimgħa huma komparabbli ma' dawk li dehru għal prodotti fil-firxa medja tad-dożaġġ ta' estradiol. Jekk għoti darbtejn fil-ġimgħa (meta jkun hemm esponiment sistemiku għoli ta' estrogenu darbtejn fil-ġimgħa) iwassalx f'inqas riskju minn għoti ta' kuljum mhuwix attwalment magħruf u jirrappreżenta kwistjoni importanti ta' tħassib.

Id-dejta farmakokinetika disponibbli turi li estradiol huwa assorbit sistemikament wara applikazzjoni intravaġinali ta' Linoladiol N. Id-dejta PK mill-istudju SCO 5174 tindika li l-konċentrazzjonijiet ta' estradiol wara 6 sigħat mill-għoti (C_{max} 92.2 pg/ml) jilhqqu livelli ferm oġhla mill-livelli ta' wara l-menopawża rakkomandati u ma rritornawx lura għal-livelli ta' linja bażi wara 36 siegħa mill-għoti (x'aktarx jirriflettu livelli baxxi). Ġie osservat ukoll tnaqqis f'FSH u f'LH, li jkompli jirrifletti l-eżistenza ta' esponiment sistemiku rilevanti.

Peress li l-esponiment sistemiku li ġie osservat f'Linoladiol N huwa oġhla ħafna minn dawk irrapportati għal prodotti oħra disponibbli għal użu intravaġinali li fihom estradiol, il-limitazzjoni tal-perjodu ta' kura għal erba' ġimgħat huwa kkunsidrat bħala miżura ta' minimizzazzjoni tar-riskju adegwata meta jitqies it-tħassib ta' sigurtà eżistenti u l-inċertezzi assoċjati mal-esponiment sistemiku ta' estradiol b'rabta ma' dan il-prodott fil-popolazzjoni fil-mira ta' nisa wara l-menopawża.

Għal terapija topika la huwa meħtieġ u lanqas rakkomandat esponiment topiku u dan iqajjem tħassib ta' sigurtà magħrufrikonoxxut għal HRT sistemika. Abbażi tad-doża oġhla u l-esponiment sistemiku sostanzjali għal estradiol, dan il-prodott huwa aktar paragonabbli ma' prodotti HRT sistemiċi mill-perspettiva tas-sigurtà. Peress li l-atrofija vaġinali minħabba nuqqas ta' estrogenu f'nisa wara l-menopawzahija kundizzjoni kronika, hija mistennija ripetizzjoni ta' sinjali u sintomi meta titwaqqaf it-terapija topika b'estrogenu. Ma tistax tiġi eskluża żieda fir-riskju relatat ma' estrogenu bl-użu ripetut ta' dan il-prodott. Għal dik ir-raġuni, is-CHMP irrakkomanda li jiġi ristrett l-użu ta' dawn il-prodotti mediċinali għal 4 ġimgħat biss (użu mhux ripetut), u ta l-parir li jekk is-sintomi ta' atrofia vaġinali jerġgħu jidhru, għandha tiġi kkunsidrata terapija alternattiva, bi prodotti topiċi li mhuwix ormonali jew li fihom doża aktar baxxa ta' estradiol.

Il-Kumitat aċċetta l-argument tal-MAH li għalkemm il-linji gwidi kliniċi attwali jagħmlu distinzjoni bejn kuri b'estrogenu sistemiku u topiku, u kuri topiċi huma rakkomandati b'mod ċar għal din il-kundizzjoni, ma jagħmlux rakkomandazzjoni għal klassifikazzjoni tal-kuri topiċi differenti. Għalhekk, it-tieni linja tal-indikazzjoni proposta fl-opinjoni inizjali tas-CHMP jiġifieri l-użu ta' Linoladiol N wara li ma tkunx inxax kura topika b'doża baxxa ta' estrogenu, għalkemm maħsub, mhuwix iddikjarat b'mod esplicitu fil-linji gwida internazzjonali. Il-Kumitat għalhekk qabel li l-indikazzjoni tista' tkun *"Kura ta' atrofia vaġinali minħabba nuqqas ta' estrogenu f'nisa wara l-menopawża"*, skont ir-raġunijiet tal-MAH, sakemm ikun hemm restrizzjoni fuq il-perjodu tal-użu ta' dawn il-prodotti mediċinali għal 4 ġimgħat biss (użu mhux ripetut), kif imsemmi hawn fuq.

Sabiex isaħħaħ dan l-użu għal żmien qasir, is-CHMP talab l-irtirar tal-pakketti ta' daqs ta' 100g fl-Istati Membri kollha tal-UE fejn il-prodotti huma awtorizzati, minħabba li dan il-pakkett ta' daqs kbir ta' krema huwa meqjus żejjed, skont ir-rakkomandazzjonijiet il-ġodda għall-perjodu ta' użu. Flimkien ma'

iktar tnaqqis ta' kwalunkwe riskju ta' sigurtà potenzjali, l-MAHs intalbu jipprovdu pjan iddettaljat li jinkludi skedi ta' żmien qosra u preċiżi dwar l-adattament tal-pakkett ta' daqs iżgħar (25g) biex jiżdied applikatur fil-pakkett u l-irtirar tal-pakketti ta' daqs ta' 35g u 50g, fl-Istati Membri kollha tal-UE fejn huma awtorizzati attwalment.

Valutazzjoni ġenerali tal-benefiċċju/riskju

Il-linji gwida attwali għall-kura ta' atrofiya vaġinali jirrakkomandaw l-użu ta' estrogeni vaġinali lokali b'doża baxxa, flimkien ma' lubrikanti jew moisturisers mhux ormonali. Intwera li terapija vaġinali bl-estrogeni tipprovdi titjib fis-sinjali u s-sintomi ta' atrofiya vaġinali. Abbażi tat-totalità tad-dejta disponibbli dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' prodotti mediċinali li fihom 0.01% w/w estradiol s'issa s-CHMP ikkonferma li l-bilanċ tal-benefiċċju/riskju jibqa' favorevoli soġġett għar-restizzjonijiet, it-twissijiet, tibdil fl-informazzjoni dwar il-prodott, u l-miżuri ta' tnaqqis tar-riskju miftiehma.

Raġunijiet għall-varjazzjonijiet fit-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq

Billi

- Il-Kumitat ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE tal-prodotti mediċinali għal użu topiku li fihom 0.01% w/w estradiol kif ukoll prodotti kkombinati għal użu topiku b'doża fissa li fihom 0.005 % w/w estradiol b'0.4 % w/w prednisolone.
- Il-Kumitat irriveda kull dejta disponibbli minn studji kliniċi, studji farmakoepidemjoloġiċi, dokumenti ppubblikati, esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq, inkluż risponsi bil-miktub u orali sottomessi mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAHs), dwar l-effikaċja u s-sigurtà ta' dawn il-prodotti mediċinali għal użu topiku.
- Għall-prodotti mediċinali li fihom 0.01% w/w estradiol għal użu topiku, il-Kumitat ikkunsidra li fid-dawl ta' dejta disponibbli attwalment, il-bilanċ tal-benefiċċju/riskju huwa favorevoli fl-indikazzjoni attwalment awtorizzata, soġġett għar-restizzjonijiet, it-twissijiet u tibdil ieħor fl-informazzjoni dwar il-prodott, kif ukoll aktar miżuri ta' tnaqqis tar-riskju miftiehma. B'mod partikolari, il-kura tapplika għal atrofiya vaġinali f'nisa wara l-menopawża, il-perjodu ta' kura għandu jiġi limitat għal erba' ġimgħat u l-prodott huwa maħsub għal għoti intravaġinali biss. Barra minn hekk, il-kontraindikazzjonijiet u t-twissijiet ġew aġġornati biex iqisu l-linji gwida internazzjonali u l-għarfien kliniku attwali dwar is-sigurtà ta' HRT sistemika speċjalment fir-rigward tat-tromboemboliżmu u l-kanċer endometrijali u tas-sider, kif ukoll in-nuqqas ta' sensitività magħrufa ta' rapportar spontanju ta' avvenimenti avversi.
- Il-Kumitat sabiex jiżgura li l-prodotti mediċinali li fihom 0.01% w/w estradiol għal użu topiku ma jintużawx għal aktar minn 4 ġimgħat, impona l-irtirar tal-pakketti ta' daqs ta' 100g fl-Istati Membri kollha tal-UE kollha fejn huma awtorizzati l-prodotti. Barra minn hekk, l-MAHs intalbu jipprovdu pjan iddettaljat li jinkludi skedi ta' żmien qosra u preċiżi dwar l-adattament tal-pakketti ta' daqs iżgħar (25g) u l-irtirar tal-pakketti ta' daqs ta' 35g u 50g, fl-Istati Membri kollha tal-UE fejn huma awtorizzati attwalment.
- Għall-prodotti mediċinali li fihom 0.005 % w/w estradiol b'0.4 % w/w prednisolone għal użu topiku, il-Kumitat ikkunsidra li fid-dawl tad-dejta ta' sigurtà disponibbli attwalment dawn il-prodotti għandhom jintużaw għall-kura topika esterna inizjali ta' perjodu qasir ta' mard fil-ġilda akut, ħafif, infjammata fiż-żona esterna ġenitali tan-nisa wara l-menopawża li għalihom huma indikati kortikosteroidi li jaġixxu b'mod dgħajfef. Ġew proposti restrizzjonijiet, twissijiet u tibdil

ieħor fl-informazzjoni dwar l-prodott sabiex jiġi rifless l-għarfien kliniku attwali dwar is-sigurtà ta' HRT speċjalment fir-rigward tat-tromboemboliżmu, u l-kanċer endometrijali u tas-sider.

- II-Kumitat huwa tal-fehma li l-benefiċċji ma jegħlbox ir-riskju fl-indikazzjoni *likena sclerosis genitalis* għall-prodotti mediċinali li fihom 0.005 % w/w estradiol bi 0.4 % w/w prednisolone, f'konformità mal-għarfien kliniku attwali u għalhekk din l-indikazzjoni għandha tithassar.

II-Kumitat, bħala konsegwenza, ikkonkluda li l-bilanċ tal-benefiċċju/riskju ta' prodotti mediċinali għal użu topiku li fihom 0.01% w/w estradiol kif ukoll prodotti mediċinali għal użu topiku li fihom 0.005 % w/w estradiol b'0.4 % w/w prednisolone jibqa' favorevoli soġġett għall-varjazzjonijiet fit-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq li jikkonsistu minn restrizzjonijiet, twissijiet, u tibdil ieħor fl-informazzjoni dwar il-prodott, kif ukoll miżuri ta' tnaqqis ta' riskju miftiehma, kif ikun applikabbli.