

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van geneesmiddelen voor topisch gebruik die een hoge concentratie estradiol bevatten

In mei 2012 verzocht Duitsland (BfArM) de beoordeling van de algehele baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die een hoge concentratie estradiol (E2) bevatten en die zijn geïndiceerd voor topisch gebruik voor de behandeling van vaginale atrofie (intravaginaal en op de huid van de vulva en vagina). Duitsland maakte zich zorgen over het feit dat deze geneesmiddelen die estradiol bevatten en alleen geïndiceerd zijn voor plaatselijk gebruik, bij toediening hoge bloedconcentraties vertonen, wat alleen wordt waargenomen bij middelen die zijn goedgekeurd voor systemisch gebruik.

In deze procedure werden twee groepen producten beoordeeld, vertegenwoordigd door Linoladiol N (crème, 0,01% w/w estradiol) en Linoladiol HN (crème, 0,005% w/w estradiol en 0,4% w/w prednisolon). Linoladiol N en Linoladiol HN zijn in verschillende lidstaten via nationale procedures goedgekeurd.

Geneesmiddelen voor topisch gebruik die 0,01% w/w estradiol bevatten (Linoladiol N)

Het CHMP hield rekening met alle beschikbare gegevens over farmacokinetiek (PK), dosisbepaling, werkzaamheid en veiligheid, waaronder endometriale veiligheid, van estradiol bevattende middelen voor intravaginale toediening en/of toediening op de huid van de vulva, en ook met de bekende risico's van systemische hormonale substitutietherapie (HRT) in de goedgekeurde therapeutische indicatie.

De hoofdonderzoeken ter ondersteuning van intravaginale toediening zijn de onderzoeken SCO 5109 en SCO 5174.

Onderzoek SCO 5109, een verkennend, monocentrisch onderzoek naar estradiol gedurende één enkele periode, werd uitgevoerd om de biobeschikbaarheid van estradiol uit Linoladiol N te bepalen bij 16 gezonde postmenopauzale vrouwen van 45 tot 70 jaar. De primaire doelstelling van het onderzoek was de mate van blootstelling aan estradiol na toediening van de testformulering Linoladiol N te bepalen.

De primaire variabelen waren AUC_{0-36} en $C_{\delta max}$ van estradiol. Dit wil zeggen dat de mate van blootstelling werd geschat als de oppervlakte onder de baseline-gecorrigeerde concentratiecurve van estradiol en de baseline-gecorrigeerde maximale plasmaconcentratie van estradiol.

De *gemiddelde* waarde van AUC_{0-36} (1285,2 pg/ml/uur) en C_{max} (103,5 pg/ml) wijzen op systemische blootstelling aan estradiol afkomstig van de intravaginale crème. De serumconcentraties van estradiol werden bepaald op basis van de volgende belangrijkste resultaten: baseline-gecorrigeerde AUC_{0-36} 900,8 pg/ml/uur, baseline-gecorrigeerde $C_{\delta max}$ 92,2 pg/ml. De gecorrigeerde gemiddelde $C_{\delta max}$ (92,2 pg/ml) was 89% van de totale C_{max} .

De piekconcentratie estradiol werd zes uur na toediening bereikt (mediaan). Zesendertig uur na toediening bevonden de concentraties estradiol zich bij het merendeel van de proefpersonen weer op de pre-dosis baselineconcentratie. De gemiddelde baseline-serumconcentratie van estradiol was 11,3 pg/ml. De gemiddelde serumconcentratie van estradiol na 36 uur, d.w.z. het laatste tijdstip waarop bloedmonsters werden afgenomen, was 10,7 pg/ml.

In *onderzoek SCO 5174*, een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek met parallelle groepen na toelating waarin de werkzaamheid en de veiligheid van Linoladiol N bij de behandeling van 48 postmenopauzale vrouwen met vaginale atrofie werden onderzocht, was de vaginale maturatie-index (VMI) de primaire onderzoeksparameter. Secondaire onderzoeksparameters waren onder andere symptomen van vaginale atrofie en vaginale pH. Met betrekking tot de VMI was

Linoladiol N statistisch significant superieur aan placebo (gemiddelde VMI Linoladiol N-groep: bij baseline 24,47%, op dag 31, 64,23%; placebogroep: bij baseline 32,01%, op dag 31 37,17%).

In dit onderzoek waren de gemiddelde serumconcentraties van estradiol bij baseline en op dag 31 (d.w.z. ongeveer 36 uur na toediening van het onderzoeksgeneesmiddel op dag 29) respectievelijk 6,4 pg/ml en 15,1 pg/ml in de Linoladiol N-groep en respectievelijk 4,4 pg/ml en 6,2 pg/ml in de placebogroep.

Er werden geen onderzoeken naar het cutaan gebruik van Linoladiol N in het uitwendige genitale gebied overgelegd.

Het CHMP merkte op dat de farmacokinetische gegevens aantonen dat estradiol na het vaginaal aanbrengen van Linoladiol N wordt geabsorbeerd. Systemische effecten zijn te verwachten aangezien de concentraties estradiol verhoogd worden tot boven de postmenopauzale concentraties die variëren van 10 tot 20 pg/ml.¹

Er rezen zorgen over de systemische concentraties estradiol in deze twee onderzoeken. Op basis van onderzoek SCO 5109 wordt geconcludeerd dat tweemaal per week serumspiegels van estradiol worden waargenomen die vergelijkbaar zijn met de spiegels die worden bereikt met systemische hormonale substitutietherapie (HRT). Daarnaast werd in onderzoek SCO 5174 waargenomen dat de serumconcentraties van estradiol ongeveer 36 uur na toediening van Linoladiol N niet waren teruggekeerd naar de uitgangswaarde.

De farmacokinetische gegevens werden vergeleken met andere plaatselijk toegediende geneesmiddelen. Het CHMP merkte op dat de aanbevolen onderhoudsdosering voor Linoladiol N ongeveer achtmaal zo hoog is als de onderhoudsdosering voor estradiol 25 mcg vaginale tabletten en estradiol vaginale ring, en twintig keer zo hoog als de onderhoudsdosering voor estradiol 10 mcg vaginale tabletten.

Het CHMP was het met de vergunninghouder eens dat niet alleen de dosering maar ook de absorptie en systemische concentraties van topisch toegediende estradiol van belang zijn. Er werd een historische analyse van farmacokinetische gegevens over estradiol na vaginale toediening in verschillende gepubliceerde onderzoeken uitgevoerd. Van de drie besproken vergelijkingsmiddelen (vaginale tabletten 10 en 25 mcg en vaginale ring) werden vaginale estradioltabletten 25 mcg geassocieerd met de hoogste systemische blootstelling aan estradiol en vergeleken met Linoladiol N. Na een enkelvoudige dosis vaginale estradioltabletten 25 mcg was C_{max} zonder correctie voor baseline 206 pmol/l, terwijl $C_{gemiddeld}$ zonder correctie voor baseline tijdens de eerste 24 uur 86 pmol/l was op basis van de onderzoeken uitgevoerd door Notelovitz (2002) en Nilsson en Heimer (1992). Ter vergelijking, na een enkelvoudige dosis Linoladiol N was C_{max} zonder correctie voor baseline 393 pmol/l en $C_{gemiddeld}$ zonder correctie voor baseline tijdens de eerste 24 uur 178 pmol/l (Lauritzen, 1992; Göres, 1995, en Mazur, 2003).

Rekening houdend met baseline-gecorrigeerde waarden, waren C_{max} en $C_{gemiddeld}$ in het interval van 24 uur na toediening van het geneesmiddel respectievelijk 175 pmol/l en 55 pmol/l voor vaginale estradioltabletten 25 mcg, en respectievelijk 331 pmol/l en 120 pmol/l voor Linoladiol N.

Ondanks de eventuele beperkingen van historische vergelijkingen met andere plaatselijk toegepaste geneesmiddelen kan worden geconcludeerd dat de blootstelling aan estradiol aanzienlijk hoger is na toediening van Linoladiol N dan na toediening van andere, lager gedoseerde middelen voor topische intravaginale therapie die estradiol bevatten. De wekelijkse blootstelling is hoger voor Linoladiol N dan voor andere middelen en dit duidt op veiligheidsrisico's, met name met het oog op de mogelijkheid van langdurige systemische blootstelling in de dagelijkse klinische praktijk. De farmacokinetiek van het

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

doseringsschema van Linoladiol N toegediend op de huid van de vulva werd niet onderzocht en het CHMP was derhalve van oordeel dat de indicatie dient te worden beperkt tot vaginale behandeling (en niet op de huid van de vulva) nadat behandeling met een lagere dosering oestrogeen niet is aangeslagen, en dat de behandelingsduur dient te worden beperkt tot vier weken. Er dient duidelijke informatie te worden opgenomen in de rubriek over de dosering.

Het CHMP merkte op dat de beschikbare gegevens over de veiligheid van Linoladiol beperkt is en dat er geen prospectieve beoordeling van de veiligheid, met name de endometriale veiligheid, beschikbaar was. In termen van gegevens afkomstig van geneesmiddelenbewaking werden in totaal elf gevallen gemeld waaronder spontane meldingen en gevallen uit de literatuur. Er kunnen echter geen conclusies worden getrokken met betrekking tot de endometriale veiligheid op basis van gegevens die na het in de handel brengen zijn verkregen, vanwege het lage totale aantal gemelde gevallen voor Linoladiol N en de meldingen van endometriale voorvallen waarbij sprake was van interferentie. Naast endometriale veiligheidsrisico's zijn borstkanker, eierstokkanker, veneuze trombo-embolie en ischemische beroerte bekende risico's voor systemische middelen voor HRT die oestrogeen bevatten. Het CHMP was derhalve van oordeel dat, gezien de potentiële risico's in verband met alle HRT-behandelingen, informatie over toezicht en passende waarschuwingen over bijvoorbeeld endometriale hyperplasie en carcinoom, borstkanker en eierstokkanker, moeten worden weergegeven in de juiste rubriek van de productinformatie.

Bovendien rechtvaardigen de momenteel beschikbare klinische gegevens de beperking van het gebruik van deze middelen tot vier weken. Aangezien er tot op heden geen specifieke veiligheidsrapporten beschikbaar zijn en gezien de bekende ongevoeligheid van spontane meldingen, worden echter alleen de bekende risico's van systemische HRT verwacht. Door beperking van de indicatie tot alleen intravaginaal gebruik (en niet op de huid van de vulva) nadat behandeling met een lagere dosering oestrogeen niet is aangeslagen, alsook door beperking van de behandelingsduur worden de beschikbare wetenschappelijke en klinische gegevens en de huidige klinische kennis over het gebruik van topisch toegediende, estradiol bevattende geneesmiddelen en Linoladiol N beter weerspiegeld.

Geneesmiddelen voor topisch gebruik die 0,005 % w / w estradiol / 0,4 % w / w prednisolon bevatten (Linoladiol HN)

Het CHMP hield ook rekening met de beschikbare gegevens voor Linoladiol HN, die voornamelijk beperkt waren tot gegevens die na het in de handel brengen zijn verkregen. Er zijn geen klinische onderzoeken naar PK/absorptie van estradiol en prednisolon, dosisbepaling en de werkzaamheid van Linoladiol HN voor de goedgekeurde therapeutische indicaties overgelegd.

Linoladiol HN bevat zowel estradiol als prednisolon en er kan een ontstekingsremmend effect van de prednisolon op de ontstoken huid worden verwacht. Verder wordt het gebruik van Linoladiol HN alleen aanbevolen voor kortdurende therapie (maximaal vier weken), vanwege de inhoud van het corticosteroïd prednisolon. Het CHMP was van oordeel dat het gebruik van Linoladiol HN kan worden voortgezet voor de eerste kortdurende uitwendige behandeling van acute, lichte, brandende en jeukende ontstekingsziekten van de huid van het uitwendige vrouwelijke genitale gebied, waarvoor zwakwerkende corticosteroïden en een lage dosis estradiol geïndiceerd zijn. Daarnaast dient een duidelijke verwijzing naar de patiëntenpopulatie waarvoor de behandeling bedoeld is (postmenopauzale vrouwen), te worden toegevoegd. Bovendien was het CHMP van oordeel dat de maximale behandelingsduur beperkt dient te blijven tot vier weken en dat duidelijke informatie over het feit dat behandeling langer dan vier weken niet wordt aanbevolen, moet worden opgenomen in de rubriek over de dosering.

Met betrekking tot het gebruik van Linoladiol HN voor de behandeling van *lichen sclerosus genitalis* merkte het CHMP op dat estradiol op basis van de huidige klinische kennis over de behandeling van deze aandoening geen behandelingsoptie is. Het CHMP adviseerde daarom deze indicatie uit de productinformatie te schrappen.

Hoewel Linoladiol HN een lagere concentratie oestrogeen bevat dan Linoladiol N (d.w.z. de helft), was het CHMP bovendien van oordeel dat de productinformatie nog steeds passende waarschuwingen met betrekking tot de risico's van hormonale substitutietherapie dient te bevatten. Er zal naar verwachting klinische controle worden uitgevoerd en voorzichtigheid is geboden, bijvoorbeeld bij patiënten met een voorgeschiedenis van oestrogeenafhankelijke tumoren van de baarmoeder. Waakzaamheid is geboden in verband met mogelijke systemische bijwerkingen en huidatrofie. Langdurig gebruik wordt niet aanbevolen en huidirritatie, overgevoeligheid en doorbraakbloedingen werden vermeld als bijwerkingen. Overeenkomstig de huidige wetenschappelijke kennis was er ook uitleg over de aard van de werkzame stof, estradiol, als het meest krachtige oestrogeen, het mogelijke effect op de huid en genetische informatie in de productinformatie opgenomen.

Algehele baten-risicoverhouding

Het CHMP concludeerde dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen voor topisch gebruik die 0,01% w/w estradiol bevatten voor de kortdurende uitwendige behandeling van vaginale atrofie bij postmenopauzale patiënten wanneer ten minste één topische behandeling met oestrogeen niet is aangeslagen, positief blijft met inachtneming van de overeengekomen beperkingen, waarschuwingen en wijzigingen in de productinformatie.

Het CHMP concludeerde dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen voor topisch gebruik die 0,005% w/w estradiol en 0,4% w/w prednisolon bevatten voor de eerste kortdurende uitwendige behandeling van acute, lichte, brandende en jeukende ontstekingsziekten van de huid van het uitwendige vrouwelijke genitale gebied bij postmenopauzale patiënten, waarvoor zwakwerkende corticosteroïden en een lage dosis estradiol geïndiceerd zijn, positief blijft met inachtneming van de overeengekomen beperkingen, waarschuwingen en wijzigingen in de productinformatie.

Heronderzoeksprocedure

Nadat het advies en de aanbevelingen van het CHMP tijdens de CHMP-bijeenkomst van december 2013 waren aangenomen, werd een verzoek tot heronderzoek van het geneesmiddel Linoladiol N ontvangen van één vergunninghouder.

De vergunninghouder stemde ermee in de maximale behandelingsduur te beperken tot vier weken en de toedieningsweg te beperken tot intravaginale toediening, hetgeen tegemoetkomt aan de bedenkingen met betrekking tot gegevens over langdurige blootstelling en ontbrekende onderzoeksgegevens met betrekking tot behandeling van de huid van de vulva.

In de door de vergunninghouder aangevoerde redenen voor heronderzoek werden twee belangrijke wetenschappelijke bezwaren tegen het advies van het CHMP genoemd.

Ten eerste was de vergunninghouder het niet eens met de aanbevolen beperking van de indicatie voor Linoladiol N (*“Behandeling van vaginale atrofie als gevolg van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen wanneer ten minste één topische behandeling met een lagere dosis oestrogeen niet is aangeslagen”*). De vergunninghouder gaf de voorkeur aan de eerste indicatie: *“Behandeling van vaginale atrofie als gevolg van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen”*.

Ten tweede was de vergunninghouder het niet eens met de beoordeling van het algehele profiel van Linoladiol N door het CHMP. Er werd gesteld dat het farmacokinetische profiel, de systemische blootstelling en de potentiële risico's niet moeten worden beoordeeld met betrekking tot systemische HRT en dat het topisch gebruik van Linoladiol N niet te vergelijken is met systemische HRT-behandeling. De vergunninghouder was het dus niet eens met sommige van de wijzigingen die het CHMP voorstelde voor opname in de productinformatie.

De conclusies van het CHMP over deze punten in de door de vergunninghouder aangevoerde redenen, worden hieronder gegeven.

Het CHMP heeft een nieuwe beoordeling van de beschikbare werkzaamheidsgegevens voor de desbetreffende indicatie uitgevoerd. Het CHMP heeft met name de beschikbare farmacokinetische gegevens alsook de vergelijking met bestaande behandelingen in overeenstemming met de internationale richtsnoeren opnieuw beoordeeld.

De klinische richtsnoeren^{2,3} stellen het gebruik van topische oestrogenen voor na het ontbreken van/onvoldoende respons op non-hormonale vaginale smeermiddelen/vochtinbrengers en andere non-hormonale interventies. Middelen met een hoge dosis estradiol zoals Linoladiol N komen in die aanbevelingen niet specifiek aan bod. De auteurs stellen dat bij postmenopauzale vrouwen die vaginale symptomen melden als enige klacht, deze symptomen veilig en effectief kunnen worden behandeld met een lage dosis oestrogeen, wat de risico's in verband met langdurige systemische hormoontherapie vermindert.

In termen van de PK-gegevens zijn systemische concentraties estradiol van belang vanwege bekende veiligheidsrisico's. Tijdens de verwijzingsprocedure werden de voor Linoladiol N beschikbare PK-gegevens vergeleken met andere plaatselijk toegediende geneesmiddelen. In deze vergelijking werden drie andere intravaginaal toegediende geneesmiddelen opgenomen: 10 mcg en 25 mcg vaginale tabletten en 2 mg vaginale ring. Op basis van de overgelegde vergelijking van de C_{max} - en $C_{gemiddeld}$ -waarden voor Linoladiol N crème blijkt dat de systemische blootstelling aan estradiol bij steady-state (tweemaal per week) voor Linoladiol N ongeveer 2,5 à 3 keer zo hoog is als voor de 10 mcg-tabletten en ongeveer 25% hoger dan voor de 25 mcg-tabletten. Ondanks de eventuele beperkingen van historische vergelijkingen kan worden geconcludeerd dat de systemische blootstelling aan estradiol die wordt waargenomen bij Linoladiol N hoger is dan die van andere estradiol bevattende middelen bedoeld voor topisch vaginaal gebruik. De systemische niveaus die bij dit middel worden waargenomen wanneer het tweemaal per week wordt toegediend, zijn vergelijkbaar met die van middelen met een middelhoge dosis estradiol. Of toediening tweemaal per week (waarbij tweemaal per week een hoge systemische blootstelling aan oestrogeen optreedt) zich vertaalt in een lager risico dan dagelijkse toediening is momenteel niet bekend en dit vormt een belangrijk punt van zorg.

De beschikbare farmacokinetische gegevens tonen aan dat estradiol systemisch geabsorbeerd wordt na intravaginale toediening van Linoladiol N. PK-gegevens uit onderzoek SCO 5174 wijzen erop dat concentraties estradiol na zes uur toediening (C_{max} 92,2 pg/ml) pieken ruim boven de aanbevolen postmenopauzale niveaus vertonen en na 36 uur toediening niet waren teruggekeerd naar de uitgangswaarde (die waarschijnlijk een dalspiegel weergeeft). Er werd ook een daling van FSH en LH waargenomen, wat eveneens duidt op het bestaan van een relevante systemische blootstelling.

Aangezien de systemische blootstelling waargenomen bij Linoladiol N veel hoger is dan de systemische blootstelling die wordt gemeld bij andere beschikbare geneesmiddelen voor intravaginaal gebruik die estradiol bevatten, wordt beperking van de behandelingsduur tot vier weken een voldoende

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

risicobeperkende maatregel geacht gezien de bestaande veiligheidsrisico's en de onzekerheid rond de systemische blootstelling aan estradiol in verband met dit middel in de doelpopulatie van postmenopauzale vrouwen.

Systemische blootstelling is niet vereist en wordt niet aanbevolen voor topische therapie en is aanleiding voor bekende veiligheidsrisico's die erkend worden voor systemische HRT. Op basis van de hogere dosis en significante systemische blootstelling aan estradiol is dit middel vanuit het oogpunt van veiligheid eerder vergelijkbaar met systemische HRT-producten. Aangezien vaginale atrofie door oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen een chronische aandoening is, wordt recidivering van tekenen en symptomen verwacht wanneer de topische oestrogeentherapie wordt gestaakt. Een toename van het oestrogeen-gerelateerde risico bij herhaald gebruik van dit middel kan niet worden uitgesloten. Om die reden adviseerde het CHMP het gebruik van deze geneesmiddelen te beperken tot slechts vier weken (geen herhaald gebruik) en bij recidivering van symptomen van vaginale atrofie alternatieve therapieën (niet-hormonale topische middelen of topische middelen met een lagere dosis estradiol) te overwegen.

Het CHMP aanvaardde het argument van de vergunninghouder dat, hoewel de bestaande klinische richtsnoeren onderscheid maken tussen systemische en topische oestrogeenbehandelingen en het duidelijk is dat voor deze aandoening topische behandelingen worden aanbevolen, de richtsnoeren geen aanbeveling doen voor een rangschikking van de verschillende topische behandelingen. Een tweedelijsindicatie zoals in het eerste advies van het CHMP werd voorgesteld, d.w.z. het gebruik van Linoladiol N nadat een topische behandeling met een lage dosis estradiol niet is aangeslagen, wordt dus niet expliciet vermeld in de internationale richtsnoeren, hoewel dit wel beoogd was. Het CHMP stemde er derhalve mee in dat de indicatie, op basis van de door de vergunninghouder aangevoerde redenen, *“Behandeling van vaginale atrofie als gevolg van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen”* zou kunnen zijn, mits het gebruik van deze geneesmiddelen beperkt wordt tot slechts vier weken (geen herhaald gebruik), zoals hierboven vermeld.

Om deze korte gebruiksduur te kunnen toepassen verzocht het CHMP om intrekking van de verpakkingsgrootte 100 g in alle EU-lidstaten waar de geneesmiddelen goedgekeurd zijn, aangezien deze grote verpakkingsgrootte van crème op grond van de nieuwe aanbevelingen voor de gebruiksduur overbodig wordt geacht. Om het potentiële veiligheidsrisico verder tot een minimum te beperken is de vergunninghouders bovendien verzocht een uitgebreid plan met inbegrip van precieze korte tijdslijnen voor de aanpassing van de kleinere verpakkingsgrootte (25 g), d.w.z. toevoeging van een applicator aan de verpakking, en de intrekking van de verpakkingsgroottes 35 g en 50 g te overleggen in alle EU-lidstaten waar ze momenteel goedgekeurd zijn.

Algehele baten-risicoverhouding

In de bestaande richtsnoeren voor de behandeling van vaginale atrofie wordt het gebruik van lage doses lokale vaginale oestrogenen, samen met non-hormonale smeermiddelen of vochtinbrengers, aanbevolen. Het is aangetoond dat vaginale oestrogeentherapie leidt tot verbetering van de tekenen en symptomen van vaginale atrofie. Op basis van het geheel aan tot op heden beschikbare gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van geneesmiddelen die 0,01% w/w estradiol bevatten, bevestigde het CHMP dat de baten-risicoverhouding gunstig blijft, met inachtneming van de overeengekomen beperkingen, waarschuwingen, wijzigingen in de productinformatie en risicobeperkende maatregelen.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen

Overwegende dat

- het CHMP de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG voor de geneesmiddelen voor topisch gebruik die 0,01% w/w estradiol bevatten alsook vaste-dosiscombinatiemiddelen voor topisch gebruik die 0,005% w/w estradiol met 0,4% w/w prednisolon bevatten, heeft beoordeeld;
- het CHMP alle beschikbare gegevens van klinische onderzoeken, farmaco-epidemiologische onderzoeken, gepubliceerde literatuur, ervaring na het in de handel brengen, waaronder door de houders van een vergunning voor het in de handel brengen schriftelijk en in mondelinge toelichtingen verstrekke antwoorden over de werkzaamheid en veiligheid van deze geneesmiddelen voor topisch gebruik, heeft beoordeeld;
- het CHMP voor de geneesmiddelen voor topisch gebruik die 0,01% w/w estradiol bevatten in het licht van de op dat moment beschikbare gegevens van oordeel was dat de baten-
risicoverhouding in de momenteel goedgekeurde indicatie gunstig is, met inachtneming van de overeengekomen beperkingen, waarschuwingen en andere wijzingen in de productinformatie alsook aanvullende risicobeperkende maatregelen; de behandeling met name wordt toegepast bij vaginale atrofie bij postmenopauzale vrouwen, de behandelingsduur beperkt dient te worden tot vier weken en het middel alleen bedoeld is voor intravaginale toediening; de contra-indicaties en waarschuwingen bovendien zijn bijgewerkt om de internationale richtsnoeren en de huidige klinische kennis over veiligheid van systemische HRT met name met betrekking tot trombo-embolie en borst- en endometriumkanker, en ook de bekende ongevoeligheid van spontane meldingen van bijwerkingen, weer te geven;
- het CHMP de intrekking van de verpakkingsgrootte 100 g in alle EU-lidstaten waar de middelen goedgekeurd zijn, heeft opgelegd om ervoor te zorgen dat geneesmiddelen voor topisch gebruik die 0,01% w/w estradiol bevatten, niet gedurende periodes langer dan vier weken worden gebruikt; de vergunninghouders bovendien verzocht is een uitgebreid plan met inbegrip van precieze korte tijdslijnen voor de aanpassing van de kleinere verpakkingsgrootte (25 g) en de intrekking van de verpakkingsgroottes 35 g en 50 g te overleggen in alle EU-lidstaten waar ze momenteel goedgekeurd zijn;
- het CHMP van oordeel was dat de geneesmiddelen voor topisch gebruik die 0,005% w/w estradiol met 0,4% w/w prednisolon bevatten, met het oog op de momenteel beschikbare veiligheidsgegevens moeten worden gebruikt voor de eerste kortdurende uitwendige behandeling van acute, lichte ontstekingsziekten van de huid van het uitwendige genitale gebied bij postmenopauzale vrouwen, waarvoor zwakwerkende corticosteroïden en estradiol geïndiceerd zijn; beperkingen, waarschuwingen en andere wijzingen in de productinformatie werden voorgesteld om de huidige klinische kennis over de veiligheid van HRT, met name met betrekking tot trombo-embolie en borst- en endometriumkanker, weer te geven;
- het CHMP, in overeenstemming met de huidige klinische kennis, van oordeel is dat het voordeel niet opweegt tegen het risico in de indicatie *lichen sclerosus genitalis* voor de geneesmiddelen die 0,005% w/w estradiol met 0,4% w/w prednisolon bevatten, en dat deze indicatie derhalve dient te worden geschrapt;

concludeerde het CHMP derhalve dat de baten-risicoverhouding voor de geneesmiddelen voor topisch gebruik die 0,01% w/w estradiol bevatten alsook de geneesmiddelen voor topisch gebruik die 0,005% w/w/ estradiol en 0,4% w/w prednisolon bevatten gunstig blijft, met inachtneming van de overeengekomen wijziging van de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen bestaande uit beperkingen, waarschuwingen en andere wijzingen in de productinformatie alsook risicobeperkende maatregelen, voor zover van toepassing.