

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej produktów leczniczych do stosowania miejscowego zawierających wysokie stężenia estradiolu

W maju 2012 r. Niemcy (BfArM) zwróciły się o ocenę ogólnego stosunku korzyści do ryzyka produktów leczniczych zawierających wysokie stężenia estradiolu (E2), wskazanych do stosowania miejscowego w leczeniu atrofi pochwy (stosowanych dopochwowo lub na skórze sromu i pochwy). Niemcy wyraziły obawę, że te produkty zawierające estradiol, wskazane wyłącznie do stosowania miejscowego, przenikają w dużym stężeniu do krwiobiegu, co jest typowe wyłącznie dla produktów zatwierdzonych do stosowania układowego.

W niniejszej procedurze oceniono dwie grupy produktów reprezentowane przez produkty Linoladiol N (krem, 0,01% w/w estradiolu) oraz Linoladiol HN (krem, 0,005% w/w estradiolu i 0,4% w/w prednizolonu). Produkty Linoladiol N i Linoladiol HN zostały zatwierdzone w drodze procedur krajowych w różnych państwach członkowskich.

Produkty lecznicze do stosowania miejscowego zawierające 0,01% w/w estradiolu (Linoladiol N)

CHMP wziął pod uwagę wszystkie dostępne dane dotyczące farmakokinetyki, pochodzące z badań mających na celu optymalizację dawki, ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania, w tym bezpieczeństwa względem endometrium, dotyczące zawierających estradiol produktów do stosowania dopochwowego i/lub na skórze sromu, jak również znane ryzyko związane ze stosowaniem układowej hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) w zatwierdzonym wskazaniu leczniczym.

Głównymi badaniami nad stosowaniem dopochwowym są badania SCO 5109 i SCO 5174.

Badanie SCO 5109, poznawcze, jednoośrodkowe, jednookresowe badanie z użyciem estradiolu przeprowadzono w celu ustalenia biodostępności estradiolu po zastosowaniu produktu Linoladiol N u 16 zdrowych kobiet w okresie pomenopauzalnym w wieku od 45 do 70 lat. Głównym celem badania była ocena zakresu narażenia na estradiol po zastosowaniu badanego preparatu Linoladiol N.

Głównymi zmiennymi były AUC_{0-36} i $C_{\delta maks.}$ dla estradiolu, tj. zakres narażenia ocenionego jako pole pod krzywą stężenia estradiolu skorygowaną względem wartości początkowej oraz maksymalne stężenie estradiolu w osoczu skorygowane względem wartości początkowej.

Średnia wartość AUC_{0-36} (1285,2 pg/ml·h) oraz $C_{maks.}$ (103,5 pg/ml) wskazują na występowanie układowego narażenia na estradiol po dopochwowym zastosowaniu kremu. Stężenie estradiolu w surowicy ustalano za pomocą następujących głównych wyników: skorygowanej względem wartości początkowej wartości AUC_{0-36} 900,8 pg/ml h, skorygowanej względem wartości początkowej wartości $C_{\delta maks.}$ 92,2 pg/ml. Skorygowana średnia wartość $C_{\delta maks.}$ (92,2 pg/ml) stanowiła 89% całkowitej wartości $C_{maks.}$.

Najwyższe stężenie w osoczu estradiol osiągnął po 6 godzinach od zastosowania (mediana). U większości pacjentek po trzydziestu sześciu godzinach od zastosowania stężenie estradiolu wróciło do stężenia wyjściowego przed podaniem dawki. Średnie wyjściowe stężenie estradiolu w surowicy wynosiło 11,3 pg/ml. Średnie stężenie estradiolu w surowicy po 36 h — w ostatnim punkcie czasowym, w którym pobierano próbki krwi — wynosiło 10,7 pg/ml.

W badaniu SCO 5174, randomizowanym badaniu prowadzonym po wprowadzeniu produktu do obrotu w grupach równoległych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną przyjmującą placebo, w którym badano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Linoladiol N w leczeniu 48 kobiet w wieku pomenopauzalnym z atrofią pochwy, głównym parametrem badanym był wskaźnik dojrzwania

komórek pochwy (ang. vaginal maturation index, VMI). Drugorzędowe parametry badawcze obejmowały objawy atrofi pochwy oraz pH pochwy. W zakresie wskaźnika VMI produkt Linoladiol N miał istotną statystycznie przewagę nad placebo (średni wskaźnik VMI w grupie stosującej Linoladiol N: wartość wyjściowa 24,47%, dzień 31 — 64,23%; grupa przyjmująca placebo: wartość wyjściowa 32,01%, dzień 31 — 37,17%).

W badaniu tym średnie stężenie estradiolu w surowicy w punkcie wyjściowym oraz w dniu 31 (tj. około 36 h po podaniu badanego leku w dniu 29) wynosiło odpowiednio 6,4 pg/ml i 15,1 pg/ml w grupie stosującej produkt Linoladiol N oraz odpowiednio 4,4 pg/ml i 6,2 pg/ml, w grupie przyjmującej placebo.

Nie przedłożono żadnych badań nad stosowaniem produktu Linoladiol N na zewnętrznych narządach płciowych.

CHMP zauważył, że dane farmakokinetyczne wskazują, iż do wchłaniania estradiolu dochodzi po dopochwowym zastosowaniu produktu Linoladiol N. Można oczekiwać działania układowego, ponieważ stężenie estradiolu wzrasta ponad stężenie typowe dla okresu pomenopauzalnego, wynoszące 10–20 pg/ml¹.

Wykazane w tych dwóch badaniach układowe stężenie estradiolu wzbudziło obawy. W oparciu o badanie SCO 5109 stwierdzono, że dwukrotnie w ciągu tygodnia obserwuje się wzrost stężenia estradiolu w surowicy do poziomu porównywalnego ze stosowaniem hormonalnej terapii zastępczej (HTZ). Dodatkowo w badaniu SCO 5174 odnotowano, że stężenie estradiolu w surowicy nie wróciło do wartości wyjściowej przez okres około 36 h po zastosowaniu produktu Linoladiol N.

Przeprowadzono porównanie danych farmakokinetycznych produktu z danymi innych stosowanych miejscowo produktów leczniczych. CHMP odnotował, że zalecana dawka podtrzymująca produktu Linoladiol N jest około 8 razy wyższa od dawki podtrzymującej estradiolu 25 mcg w tabletkach dopochwowych i estradiolu w postaci pierścienia dopochwowego, a także 20 razy wyższa od dawki podtrzymującej estradiolu 10 mcg w tabletkach dopochwowych.

CHMP zgodził się z podmiotem odpowiedzialnym, iż należy zwrócić uwagę zarówno na dawkę, jak i na wchłanianie oraz stężenie układowe stosowanego powierzchniowo estradiolu. Przeprowadzono historyczną analizę danych farmakokinetycznych dotyczących dopochwowego stosowania estradiolu na podstawie kilku opublikowanych badań. Spośród trzech omówionych produktów porównawczych (tabletki dopochwowe 10 i 25 mcg oraz pierścień dopochwowy) estradiol w tabletkach dopochwowych 25 mcg jest związany z najwyższym narażeniem układowym na estradiol i porównano go z produktem Linoladiol N. Po podaniu pojedynczej dawki estradiolu w tabletkach dopochwowych 25 mcg wartość $C_{maks.}$ bez korekty względem wartości wyjściowej wynosiła 206 pmol/l, podczas gdy wartość $C_{śred.}$ bez korekty względem wartości wyjściowej podczas pierwszych 24 h wynosiła 86 pmol/l (Notelovitz, 2002 oraz Nilsson i Heimer, 1992). Natomiast po podaniu pojedynczej dawki produktu Linoladiol N wartość $C_{maks.}$ bez korekty względem wartości wyjściowej wynosiła 393 pmol/l, a wartość $C_{śred.}$ bez korekty względem wartości wyjściowej podczas pierwszych 24 h wynosiła 178 pmol/l (Lauritzen, 1992; Göres, 1995 oraz Mazur, 2003).

Biorąc pod uwagę wartości po korekcie względem wartości wyjściowej, wartości $C_{maks.}$ i $C_{śred.}$ w okresie 24 h od podania leku wynosiły odpowiednio 175 pmol/l i 55 pmol/l w przypadku estradiolu w tabletkach dopochwowych 25 mcg oraz odpowiednio 331 pmol/l i 120 pmol/l w przypadku produktu Linoladiol N.

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

Pomimo wszelkich ograniczeń historycznych porównań z innymi stosowanymi miejscowo produktami leczniczymi można stwierdzić, że narażenie na estradiol po zastosowaniu produktu Linoladiol N jest znacznie większe niż po dopochwowym podaniu innych produktów o niskiej zawartości estradiolu stosowanych powierzchniowo. Tygodniowe narażenie w przypadku produktu Linoladiol N jest większe niż w przypadku innych produktów, co wzbudza poważne obawy dotyczące bezpieczeństwa stosowania, szczególnie biorąc pod uwagę potencjalne długotrwałe narażenie układowe w codziennej praktyce klinicznej. Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych dotyczących schematu dawkowania produktu Linoladiol N stosowanego na skórze sromu, w związku z czym CHMP uznał, że omawiane wskazanie do stosowania należy ograniczyć wyłącznie do stosowania dopochwowego (a nie na skórze sromu) w przypadku niepowodzenia leczenia niższą dawką estrogenów, a czas trwania leczenia należy ograniczyć do czterech tygodni. Należy umieścić jasne informacje na ten temat w punkcie dotyczącym dawkowania.

CHMP zauważył, że dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu Linoladiol są ograniczone oraz że nie przeprowadzono prospektywnej oceny bezpieczeństwa stosowania, zwłaszcza w zakresie bezpieczeństwa względem endometrium. W oparciu o dane uzyskane w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii zgłoszono 11 przypadków obejmujących zgłoszenia spontaniczne i przypadki opisane w piśmiennictwie. Jednak w oparciu o dane uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu nie można wyciągnąć wniosków dotyczących bezpieczeństwa względem endometrium z powodu niewielkiej liczby wszystkich zgłoszeń dotyczących produktu Linoladiol N oraz trudnych do zakwalifikowania zgłoszeń dotyczących zdarzeń w obrębie endometrium. Oprócz obaw związanych z bezpieczeństwem względem endometrium, znanymi czynnikami ryzyka związanymi z działającymi układowo produktami zawierającymi estrogeny, stosowanymi w ramach HTZ, są rak piersi, rak jajnika, żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, udar niedokrwienny. W związku z tym CHMP uznał, że uwzględniając potencjalne ryzyko związane ze wszystkimi typami HTZ, informacje dotyczące nadzoru oraz odpowiednie ostrzeżenia dotyczące np. przerostu i raka endometrium, raka piersi i jajników powinny znaleźć się w odpowiednim punkcie informacji o produkcie.

Dodatkowo ograniczenie stosowania tych produktów do 4 tygodni jest uzasadnione przez obecnie dostępne dane kliniczne. Jednak z powodu aktualnego braku konkretnych raportów o bezpieczeństwie oraz znanego braku czułości zgłoszeń spontanicznych należy oczekiwać jedynie znanego ryzyka związanego z układową HTZ. Ograniczenie wskazania wyłącznie do stosowania dopochwowego (a nie na skórze sromu) w przypadku niepowodzenia leczenia niższą dawką estrogenów, a także ograniczenie czasu trwania leczenia będzie stanowić lepsze odzwierciedlenie dostępnych danych naukowych i klinicznych oraz stanu obecnej wiedzy na temat stosowanych miejscowo produktów zawierających estradiol oraz produktu Linoladiol N.

Produkty lecznicze do stosowania miejscowego zawierające 0,005% w/w estradiolu i 0,4% w/w prednizolonu (Linoladiol HN)

CHMP uwzględnił również dostępne dane dotyczące produktu Linoladiol HN, które były ograniczone głównie do danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu. Nie przedstawiono żadnych badań klinicznych dotyczących farmakokinetyki/wchłaniania estradiolu i prednizolonu, optymalizacji dawki ani skuteczności produktu Linoladiol HN w zatwierdzonych wskazaniach.

Produkt Linoladiol HN zawiera zarówno estradiol, jak i prednizolon, i można oczekiwać przeciwwzapalnego działania prednizolonu na skórę w stanie zapalnym. Co więcej, z powodu zawartości kortykosteroidu prednizolonu stosowanie produktu Linoladiol HN zaleca się jedynie w leczeniu krótkotrwałym (do czterech tygodni). CHMP uznał, że produkt Linoladiol HN może być nadal stosowany w początkowym, krótkotrwałym leczeniu zewnętrznym ostrych, łagodnych stanów zapalnych, pieczenia lub swędzenia skóry zewnętrznych żeńskich narządów płciowych w przypadkach, gdy wskazane jest

stosowanie łagodnie działających kortykosteroidów i niskiej dawki estradiolu. Ponadto należy dodać jasne określenie grupy pacjentów (kobiety w wieku pomenopauzalnym), która ma być leczona. Dodatkowo CHMP uznał, że maksymalny czas trwania leczenia powinien być nadal ograniczony do czterech tygodni, a punkt dotyczący dawkowania powinien zawierać jasne informacje o tym, że nie zaleca się kontynuowania leczenia powyżej czterech tygodni.

W odniesieniu do stosowania produktu Linoladiol HN w leczeniu liszaja twardzinowego sromu (*lichen sclerosus genitalis*) CHMP zauważył, że zgodnie z aktualną wiedzą kliniczną dotyczącą leczenia tego schorzenia estradiol nie jest odpowiednią opcją terapeutyczną. W związku z tym CHMP zalecił usunięcie tego wskazania z informacji o produkcie.

Dodatkowo, pomimo iż produkt Linoladiol HN zawiera mniejsze (o połowę) stężenie estrogenu niż produkt Linoladiol N, CHMP uznał, że informacja o produkcie mimo wszystko powinna zawierać odpowiednie ostrzeżenia dotyczące ryzyka związanego ze stosowaniem hormonalnej terapii zastępczej. Oczekuje się prowadzenia nadzoru klinicznego oraz zachowania ostrożności np. w przypadku pacjentów ze złośliwymi guzami estrogenozależnymi lub guzami macicy w wywiadzie. Wymagana jest obserwacja pod kątem możliwych układowych działań niepożądanych i atrofii skóry. Nie zaleca się przedłużonego stosowania, które może skutkować takimi działaniami niepożądanymi jak podrażnienie skóry, nadwrażliwość i plamienie. Wyjaśnienie dotyczące charakteru substancji czynnej, estradiolu, jako najsilniejszego estrogenu oraz jego potencjalnego wpływu na skórę i informację genetyczną zostało przedstawione w informacji o produkcie zgodnie z aktualną wiedzą naukową.

Ogólny stosunek korzyści do ryzyka

Komitety uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających 0,01% w/w estradiolu, stosowanych w krótkotrwałym zewnętrznym leczeniu atrofii pochwy u pacjentek w wieku pomenopauzalnym w sytuacji, gdy nie zadziałał przynajmniej jeden stosowany miejscowo lek zawierający estrogen, pozostaje pozytywny pod warunkiem wprowadzenia uzgodnionych ograniczeń, ostrzeżeń i zmian w informacji o produkcie.

Komitety uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania miejscowego, zawierających 0,005% w/w estradiolu i 0,4% w/w prednizolonu w początkowym, krótkotrwałym leczeniu zewnętrznym ostrych, łagodnych stanów zapalnych, pieczenia lub swędzenia skóry zewnętrznych żeńskich narządów płciowych w przypadkach, gdy wskazane jest stosowanie łagodnie działających kortykosteroidów i niskiej dawki estradiolu, pozostaje pozytywny pod warunkiem wprowadzenia uzgodnionych ograniczeń, ostrzeżeń i zmian w informacji o produkcie.

Procedura ponownej oceny

Po posiedzeniu CHMP w grudniu 2013 r. i wydaniu przez Komitety opinii oraz zaleceń jeden podmiot odpowiedzialny złożył wniosek o ponowne zbadanie sprawy jedynie dla produktu leczniczego Linoladiol N.

Podmiot odpowiedzialny zgodził się na ograniczenie maksymalnego czasu trwania leczenia do czterech tygodni oraz ograniczenie drogi podania wyłącznie do zastosowania dopochwowego, co rozwiewa obawy dotyczące długotrwałego narażenia oraz brakujących danych badawczych w kwestii leczenia skóry sromu.

Istniały dwie główne kwestie naukowe, w których podmiot odpowiedzialny ma zdanie inne niż CHMP, przedstawione w przedłożonych przez ten podmiot podstawach do ponownej oceny.

Podmiot odpowiedzialny nie zgodził się przede wszystkim z zalecanym ograniczeniem stosowania produktu Linoladiol N do wskazania „*Leczenie atrofia pochwy wywołanej niedoborem estrogenów u kobiet w wieku pomenopauzalnym w sytuacji, gdy nie zadziałał przynajmniej jeden stosowany miejscowo lek zawierający estrogen w niższej dawce*”. Podmiot odpowiedzialny poparł początkowe wskazanie „*Leczenie atrofia pochwy wywołanej niedoborem estrogenów u kobiet w wieku pomenopauzalnym*”.

Po drugie podmiot odpowiedzialny nie zgodził się z ogólną oceną profilu produktu Linoladiol N przedstawioną przez CHMP. Stwierdził, że profil farmakokinetyczny, narażenie układowe i potencjalne ryzyko nie powinny być oceniane w odniesieniu do układowej HTZ i że miejscowe stosowanie produktu Linoladiol N nie może być porównywane do układowej HTZ. A zatem nie zgodzili się z niektórymi zmianami zaproponowanymi przez CHMP do wdrożenia w informacji o produkcie.

Wnioski CHMP dotyczące tych kwestii podniesionych w podstawach do ponownej oceny zgłoszonych przez podmiot odpowiedzialny przedstawiono poniżej.

CHMP przeprowadził nową ocenę dostępnych danych dotyczących skuteczności w omawianym wskazaniu. W szczególności CHMP ponownie ocenił dostępne dane farmakokinetyczne, a także porównanie z innymi stosowanymi lekami, konsultując się z międzynarodowymi wytycznymi.

Wytyczne kliniczne^{2,3} proponują miejscowe stosowanie estrogenów w przypadku braku lub niewystarczającej odpowiedzi na niehormonalne nawilżające środki dopochwowe i inne metody niehormonalne. Wysokodawkowe produkty zawierające estradiol, takie jak produkt Linoladiol L, nie są wyraźnie brane pod uwagę w tych zaleceniach. Autorzy stwierdzają, że u kobiet w wieku pomenopauzalnym zgłaszających wyłącznie objawy w obrębie pochwy, objawy te można bezpiecznie i skutecznie łagodzić za pomocą leków o niskiej dawce estrogenu, co zmniejsza ryzyko związane z długotrwałą układową terapią hormonalną.

W odniesieniu do danych farmakokinetycznych układowe stężenie estradiolu budzi zainteresowanie ze względu na znane obawy związane z bezpieczeństwem. W trakcie procedury arbitrażowej przeprowadzono porównanie dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących produktu Linoladiol N z danymi innych produktów leczniczych stosowanych miejscowo. Do tego porównania włączono trzy inne produkty lecznicze stosowane dopochwowo: tabletki dopochwowe 10 mcg i 25 mcg oraz pierścień dopochwowy 2 mg. W oparciu o przedłożone porównanie wartości $C_{maks.}$ i $C_{śred.}$ dla produktu Linoladiol N wydaje się, że narażenie układowe na estradiol w stanie stacjonarnym (dwa razy w tygodniu) jest około 2,5–3 razy większe w porównaniu z tabletkami 10 mcg i o około 25% większe w porównaniu z tabletkami 25 mcg. Pomimo wszelkich ograniczeń historycznych porównań można stwierdzić, że narażenie układowe na estradiol obserwowane w przypadku produktu Linoladiol N jest większe niż narażenie związane z innymi produktami zawierającymi estradiol do stosowania powierzchniowego w pochwie. Stężenie układowe obserwowane w przypadku stosowania tego produktu dwa razy w tygodniu jest porównywalne do stężenia obserwowanego w przypadku produktów zawierających średnią dawkę estradiolu. Kwestia, czy podanie dwa razy w tygodniu (przy dużym układowym narażeniu na estrogen występującym dwa razy w tygodniu) przekłada się na mniejsze ryzyko niż w przypadku codziennego podania, pozostaje obecnie nierozstrzygnięta i stanowi ważny powód do obaw.

Dostępne dane farmakokinetyczne wykazują, że estradiol jest wchłaniany układowo po dopochwowym zastosowaniu produktu Linoladiol N. Dane farmakokinetyczne z badania SCO 5174 wskazują, że szczytowe stężenie estradiolu po 6 h od podania ($C_{maks.}$ 92,2 pg/ml) jest dużo większe od zalecanego poziomu u kobiet w okresie pomenopauzalnym i nie wraca do stężenia wyjściowego w ciągu 36 h od

2 Rees i wsp. 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

podania (prawdopodobnie odzwierciedlając stężenia minimalne). Również zaobserwowano spadki w FSH i LH, co w dalszym stopniu ukazywało istotne narażenie układowe .

Ponieważ narażenie układowe zaobserwowane w przypadku produktu Linoladiol N jest dużo większe od narażenia zgłaszanego dla innych dostępnych produktów zawierających estradiol do stosowania dopochwowego, ograniczenie czasu trwania leczenia do czterech tygodni uznaje się za odpowiedni środek ograniczenia ryzyka uwzględniając występujące obawy związane z bezpieczeństwem oraz wątpliwości w odniesieniu do układowego narażenia na estradiol związanego ze stosowaniem tego produktu w grupie docelowej kobiet w wieku pomenopauzalnym.

Narażenie układowe nie jest wymagane ani zalecane w leczeniu miejscowym i wzbudza znane obawy związane z bezpieczeństwem rozpoznane w przypadku układowej HTZ. W oparciu o jego wyższą dawkę i znaczne narażenie układowe na estradiol produkt ten jest bardziej porównywalny do produktów stosowanych w układowej HTZ. Jako że atrofia pochwy u kobiet w wieku pomenopauzalnym w związku z niedoborem estrogenów jest stanem chronicznym, oczekuje się nawrotu oznak i objawów po zakończeniu miejscowego stosowania leku zawierającego estrogen. Nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka związanego z estrogenami w przypadku powtarzającego się stosowania tego produktu. Z tego powodu CHMP zalecił ograniczenie stosowania tych produktów leczniczych do 4 tygodni (bez wielokrotnego stosowania) i zasugerował, że w przypadku ponownego wystąpienia objawów atrofii pochwy należy rozważyć inne opcje terapeutyczne albo niehormonalne albo z zastosowaniem produktów miejscowych o niższej dawce estradiolu.

Komitet uznał argument podmiotu odpowiedzialnego, że choć wytyczne te wprowadzają rozróżnienie pomiędzy leczeniem estrogenem układowym a miejscowym, a w przypadku tego schorzenia wyraźnie zaleca się leczenie miejscowe, nie wprowadzają one zalecenia dotyczącego rankingu pomiędzy różnymi lekami stosowanymi miejscowo. Dlatego wskazanie do stosowania w terapii drugiego rzutu jak zaproponowano w początkowej opinii CHMP, tj. stosowanie produktu Linoladiol N w sytuacji, gdy nie zadziałał stosowany miejscowo lek zawierający estrogen w niskiej dawce, pomimo iż sugerowane, nie jest wprost przedstawione w wytycznych międzynarodowych. W związku z tym Komitet ustalił, że można przyjąć wskazanie „*Leczenie atrofii pochwy wywołanej niedoborem estrogenów u kobiet w wieku pomenopauzalnym*” zgodnie z podstawami do ponownej oceny przedłożonymi przez podmiot odpowiedzialny, pod warunkiem umieszczenia informacji o ograniczeniu czasu stosowania tych produktów leczniczych do 4 tygodni (bez wielokrotnego stosowania), jak opisano powyżej.

Aby wyegzekwować przestrzeganie krótkiego okresu stosowania, CHMP nakazał wycofanie rozmiaru opakowania 100 g we wszystkich państwach członkowskich UE, w których produkty te dopuszczono do obrotu, ponieważ zgodnie z nowymi zaleceniami dotyczącymi czasu stosowania tak duże opakowanie kremu jest zbędne. Oprócz dalszych kroków służących zmniejszeniu wszelkiego potencjalnego ryzyka związanego z bezpieczeństwem podmiotom odpowiedzialnym nakazano przedstawienie szczegółowego planu obejmującego precyzyjne, krótkie ramy czasowe na dostosowanie mniejszego rozmiaru opakowania (25 g) tak, aby zawierało ono aplikator, oraz na wycofanie z obrotu rozmiarów opakowań 35 g i 50 g we wszystkich państwach członkowskich UE, w których są one obecnie dopuszczone do obrotu.

Gólna ocena stosunku korzyści do ryzyka

Obecne wytyczne w zakresie leczenia atrofii pochwy zalecają miejscowe stosowanie niskodawkowych estrogenów dopochwowych wraz z niehormonalnymi środkami nawilżającymi. W przypadku stosowania dopochwowych leków zawierających estrogen wykazano złagodzenie oznak i objawów atrofii pochwy. W oparciu o wszystkie obecnie dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktów leczniczych zawierających 0,01% w/w estradiolu CHMP potwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka pozostaje pozytywny pod warunkiem wprowadzenia uzgodnionych ograniczeń, ostrzeżeń, zmian w informacji o produkcie oraz działań służących zminimalizowaniu ryzyka.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Zważywszy, że

- Komitet rozważył procedurę zgodną z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE dotyczącą produktów leczniczych zawierających 0,01% w/w estradiolu do stosowania miejscowego, jak również preparatów złożonych zawierających 0,005% w/w estradiolu i 0,4% prednizolonu do stosowania miejscowego.
- Komitet dokonał przeglądu wszystkich dostępnych danych uzyskanych z badań klinicznych, badań farmakoepidemiologicznych, opublikowanego piśmiennictwa i informacji zebranych po wprowadzeniu produktów do obrotu, w tym odpowiedzi przedłożonych przez podmioty odpowiedzialne na piśmie i podczas wyjaśnień ustnych, na temat skuteczności i bezpieczeństwa miejscowego stosowania tych produktów leczniczych.
- W odniesieniu do produktów leczniczych zawierających 0,01% w/w estradiolu do stosowania miejscowego Komitet uznał, że po uwzględnieniu obecnie dostępnych danych stosunek korzyści do ryzyka ich stosowania jest pozytywny w obecnie zatwierdzonym wskazaniu pod warunkiem wprowadzenia uzgodnionych ograniczeń, ostrzeżeń i innych zmian w informacji o produkcie, a także dalszych działań służących zminimalizowaniu ryzyka. Leczenie dotyczy w szczególności atrofii pochwy u pacjentek w wieku pomenopauzalnym, czas trwania leczenia należy ograniczyć do czterech tygodni, a produkt jest przeznaczony wyłącznie do stosowania dopochwowego. Dodatkowo zaktualizowano przeciwwskazania i ostrzeżenia w celu uwzględnienia w nich wytycznych międzynarodowych oraz obecnego stanu wiedzy klinicznej w zakresie bezpieczeństwa stosowania układowej HTZ, w szczególności w odniesieniu do zdarzeń zakrzepowo-zatorowych oraz raka piersi i trzonu macicy, a także znanego braku czułości zgłoszeń spontanicznych dotyczących zdarzeń niepożądanych.
- Aby dopilnować, by produkty lecznicze do stosowania miejscowego zawierające 0,01% w/w estradiolu nie były stosowane dłużej niż przez okres 4 tygodni, Komitet nakazał wycofanie rozmiaru opakowania 100 g we wszystkich państwach członkowskich UE, gdzie produkty te są dopuszczone do obrotu. Dodatkowo podmiotom odpowiedzialnym nakazano przedstawienie szczegółowego planu obejmującego precyzyjne, krótkie ramy czasowe na dostosowanie mniejszego rozmiaru opakowania (25 g) oraz na wycofanie z obrotu rozmiarów opakowań 35 g i 50 g we wszystkich państwach członkowskich UE, w których są one obecnie dopuszczone do obrotu.
- W odniesieniu do produktów leczniczych do stosowania miejscowego zawierających 0,005% w/w estradiolu i 0,4% w/w prednizolonu Komitet uznał, że na podstawie obecnie dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa produkty te należy stosować w początkowym, krótkotrwałym leczeniu zewnętrznym ostrych, łagodnych stanów zapalnych skóry zewnętrznych żeńskich narządów płciowych u kobiet w wieku pomenopauzalnym, u których wskazane jest stosowanie łagodnie działających kortykosteroidów i estradiolu. Zaproponowano wprowadzenie ograniczeń, ostrzeżeń i innych zmian do informacji o produkcie w celu odzwierciedlenia obecnego stanu wiedzy klinicznej w zakresie bezpieczeństwa HTZ, w szczególności w odniesieniu do zdarzeń zakrzepowo-zatorowych oraz raka piersi i trzonu macicy.
- Komitet uważa, że w przypadku stosowania produktów leczniczych zawierających 0,005% w/w estradiolu i 0,4% prednizolonu w leczeniu liszaja twardzinowego sromu korzyści nie

przewyższają ryzyka zgodnie z obecnym stanem wiedzy klinicznej, w związku z czym wskazanie to należy usunąć.

W rezultacie Komitet uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających 0,01% w/w estradiolu do stosowania miejscowego, jak również produktów leczniczych zawierających 0,005% w/w estradiolu i 0,4% prednizolonu do stosowania miejscowego pozostaje pozytywny pod warunkiem zmiany warunków dopuszczenia do obrotu, obejmującej, w stosownych przypadkach, uzgodnione ograniczenia, ostrzeżenia i inne zmiany w informacji o produkcie, a także działania służące zminimalizowaniu ryzyka.