

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru medicamentele pentru utilizare topică care conțin concentrații mari de estradiol

În mai 2012, Germania (BfArM) a solicitat evaluarea raportului general beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin concentrații mari de estradiol (E2) indicate pentru utilizare topică în tratamentul atrofiei vaginale (intravaginal și pe pielea vulvei și a vaginului). Germania era preocupată de faptul că aceste produse care conțin estradiol și care sunt indicate numai pentru uz local prezintă o concentrație plasmatică mare după aplicare, care se observă numai la produsele autorizate pentru uz sistemic.

În cadrul acestei proceduri au fost evaluate două grupe de produse, reprezentate de Linoladiol N (cremă, 0,01 % g/g estradiol) și Linoladiol HN (cremă, 0,005 % g/g estradiol și 0,4 % g/g prednisolon). Linoladiol N și Linoladiol HN sunt aprobate în diferite state membre prin intermediul procedurilor naționale.

Medicamente pentru utilizare topică care conțin 0,01 % g/g estradiol (Linoladiol N)

CHMP a avut în vedere toate datele disponibile privind farmacocinetica, stabilirea dozei, eficacitatea și siguranța, inclusiv siguranța endometrială, a produselor care conțin estradiol destinate administrării intravaginale și/sau administrării pe pielea vulvei, precum și riscurile binecunoscute ale terapiei de substituție hormonală (TSH) sistemică în indicația terapeutică aprobată.

Studiile principale care susțin aplicarea intravaginală sunt studiile SCO 5109 și SCO 5174.

Studiul SCO 5109, un studiu explorator, monocentric, cu o singură perioadă, privind estradiolul a fost realizat pentru a determina biodisponibilitatea estradiolului din Linoladiol N la 16 femei sănătoase în postmenopauză, cu vârste cuprinse între 45 și 70 de ani. Obiectivul primar al studiului a fost să estimeze gradul de expunere la estradiol după aplicarea formulei de test a Linoladiol N.

Variabilele primare au fost ASC_{0-36} și $C_{\delta max}$ ale estradiolului, adică gradul expunerii a fost estimat ca aria de sub curba concentrației de estradiol ajustată în raport cu valoarea inițială și concentrația plasmatică maximă a estradiolului ajustată în raport cu valoarea inițială.

Valoarea medie a ASC_{0-36} (1 285,2 pg/ml·h) și a C_{max} (103,5 pg/ml) indică expunerea sistemică la estradiolul din crema intravaginală. Concentrațiile serice de estradiol au fost determinate obținându-se următoarele rezultate principale: ASC_{0-36} ajustată în raport cu valoarea inițială 900,8 pg/ml h, $C_{\delta max}$ ajustată în raport cu valoarea inițială 92,2 pg/ml. Media ajustată a $C_{\delta max}$ (92,2 pg/ml) a reprezentat 89 % din totalul C_{max} .

Concentrația plasmatică maximă de estradiol a fost atinsă la 6 ore după aplicare (perioadă mediană). La majoritatea subiecților, concentrațiile de estradiol au revenit la concentrația inițială, pre-doză, la 36 de ore după aplicare. Concentrația serică medie inițială a estradiolului a fost de 11,3 pg/ml. Concentrația serică medie a estradiolului la 36 h, care este ultimul moment evaluat la care au fost recoltate probe de sânge, a fost de 10,7 pg/ml.

În studiul SCO 5174, un studiu post-autorizare, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu grupuri paralele, care a investigat eficacitatea și siguranța Linoladiol N în tratamentul a 48 de femei în postmenopauză cu atrofie vaginală, parametrul principal al testului a fost indicele de maturare vaginală. Parametrii secundari ai testului au inclus simptomele de atrofie vaginală și pH-ul vaginal. Referitor la indicele de maturare vaginală, Linoladiol N a fost mult superior din punct de vedere statistic față de placebo (media indicelui de maturare vaginală în grupul tratat cu Linoladiol N: 24,47 %

la momentul inițial, 64,23 % în ziua 31; grupul placebo: 32,01 % la momentul inițial, 37,17 % în ziua 31).

În acest studiu, media concentrațiilor serice ale estradiolului la momentul inițial și în ziua 31 (adică la aproximativ 36 h după administrarea medicației studiate în ziua 29) a fost de 6,4 pg/ml și, respectiv, 15,1 pg/ml în grupul tratat cu Linoladiol N și de 4,4 pg/ml și, respectiv, 6,2 pg/ml în grupul placebo. Nu au fost prezentate studii privind utilizarea cutanată a Linoladiol N în zona genitală externă.

CHMP a remarcat că datele farmacocinetice demonstrează că estradiolul este absorbit după aplicarea vaginală a Linoladiol N. Se pot preconiza efecte sistemice, întrucât nivelurile de estradiol sunt crescute peste cele aferente postmenopauzei, care variază între 10-20 pg/ml.¹

Nivelurile sistemice ale estradiolului din aceste două studii au ridicat motive de îngrijorare. Pe baza studiului SCO 5109, s-a concluzionat că, de două ori pe săptămână, se constată niveluri serice de estradiol similare cu cele obținute în terapia de substituție hormonală sistemică. În plus, în studiul SCO 5174 s-a observat că nivelurile serice de estradiol nu au revenit la nivelurile inițiale după aproximativ 36 h de la administrarea Linoladiol N.

S-a realizat o comparare a datelor farmacocinetice cu alte medicamente cu aplicare locală. CHMP a remarcat că doza de întreținere recomandată pentru Linoladiol N este de aproximativ 8 ori mai mare decât doza de întreținere a comprimatelor vaginale cu 25 mcg estradiol și a inelului vaginal cu estradiol și de 20 de ori mai mare decât doza de întreținere a comprimatelor vaginale cu 10 mcg estradiol.

CHMP a convenit cu deținătorul autorizației de punere pe piață că nu numai doza, ci și absorbția și concentrațiile sistemice ale estradiolului cu administrare topică prezintă interes. A fost efectuată o analiză istorică a datelor farmacocinetice din mai multe studii publicate privind estradiolul după aplicarea vaginală. Dintre cei trei comparatori analizați (comprimatele vaginale cu 10 și 25 mcg și inelul vaginal), comprimatele vaginale cu 25 mcg estradiol sunt asociate cu expunerea sistemică cea mai mare la estradiol și au fost comparate cu Linoladiol N. După o doză unică de comprimate vaginale cu 25 mcg estradiol, C_{max} fără corecție de bază a fost de 206 pmol/l, în timp ce C_{medie} fără corecție de bază în cursul primelor 24 h a fost de 86 pmol/l, pe baza studiilor realizate de Notelovitz (2002) și Nilsson și Heimer (1992). Prin comparație, după o doză unică de Linoladiol N, C_{max} fără corecție de bază a fost de 393 pmol/l, iar C_{medie} fără corecție de bază în cursul primelor 24 h a fost de 178 pmol/l (Lauritzen, 1992; Göres, 1995 și Mazur, 2003).

Ținând cont de valorile inițiale corectate, C_{max} și C_{medie} din intervalul de 24 h după administrarea medicamentului au fost de 175 pmol/l și, respectiv, 55 pmol/l pentru comprimatele vaginale cu 25 mcg estradiol și de 331 pmol/l și, respectiv, 120 pmol/l pentru Linoladiol N.

În ciuda oricăror limitări ale comparațiilor istorice cu alte medicamente cu aplicare locală, se poate concluziona că expunerea la estradiol după administrarea Linoladiol N este considerabil mai mare decât după administrarea altor produse pentru terapia topică intravaginală care conțin estradiol în concentrații mai mici. Expunerea săptămânală este mai mare pentru Linoladiol N decât pentru alte produse, iar aceasta ridică motive de îngrijorare, în special ținând cont de potențialul de expunere sistemică pe termen lung în practica clinică curentă. Farmacocinetica regimului de dozare pentru Linoladiol N administrat pe pielea vulvei nu a fost investigată și, prin urmare, CHMP a considerat că indicația trebuie restricționată numai la tratamentul vaginal (și nu pe pielea vulvei) după ce un tratament cu o doză mai mică de estrogen a eșuat, iar durata tratamentului trebuie limitată la patru săptămâni. Punctul „Doze” trebuie să reflecte informații clare.

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

CHMP a remarcat că există puține date disponibile privind siguranța Linoladiol și că nu era disponibilă o evaluare prospectivă a siguranței, în special a siguranței endometriale. Din punct de vedere al datelor de farmacovigilență, a fost raportat un număr total de 11 cazuri, care au inclus raportări spontane și cazuri din literatura de specialitate. Totuși, pe baza datelor post-autorizare, nu pot fi formulate concluzii cu privire la siguranța endometrială, din cauza numărului mic de cazuri raportate pentru Linoladiol N și a cazurilor confundabile care au raportat evenimente endometriale. Pe lângă motivele de îngrijorare privind siguranța endometrială, riscurile cunoscute pentru medicamentele care conțin estrogeni sistemici pentru TSH sunt cancerul mamar, cancerul ovarian, tromboembolia venoasă, accidentul vascular cerebral ischemic. Prin urmare, CHMP a considerat că, date fiind riscurile potențiale asociate cu toate tratamentele TSH, la punctul corespunzător din informațiile referitoare la produs trebuie să se regăsească informații despre supravegherea și avertismente adecvate privind, de exemplu, hiperplazia endometrială și carcinomul, cancerul mamar și ovarian.

În plus, limitarea utilizării acestor medicamente la 4 săptămâni este justificată de datele clinice disponibile în prezent. Totuși, din cauza absenței unor raportări specifice privind siguranța până în prezent și a cunoscutei lipse de sensibilitate a raportărilor spontane, sunt preconizate numai riscurile bine cunoscute ale TSH sistemice. Restricționarea indicației numai la utilizarea intravaginală (și nu pe pielea vulvei) după ce tratamentul cu o doză mai mică de estrogen a eșuat, precum și limitarea duratei tratamentului vor reflecta mai bine datele științifice și clinice disponibile și cunoștințele clinice actuale privind utilizarea medicamentelor cu administrare topică care conțin estradiol și a Linoladiol N.

Medicamente pentru utilizare topică care conțin 0,005 % g/g estradiol / 0,4 % g/g prednisolon (Linoladiol HN)

De asemenea, CHMP a ținut cont de datele disponibile pentru Linoladiol HN, care s-au limitat în principal la datele post-autorizare. Nu au fost prezentate studii clinice care să investigheze farmacocinetica/absorbția estradiolului și prednisolonului, stabilirea dozei și eficacitatea Linoladiol HN în indicațiile terapeutice aprobate.

Linoladiol HN conține atât estradiol, cât și prednisolon și poate fi preconizat un efect antiinflamator al prednisolonului asupra pielii inflamate. În plus, din cauza conținutului de corticosteroid (prednisolon), utilizarea Linoladiol HN este recomandată numai pentru tratamentul de scurtă durată (până la patru săptămâni). CHMP a considerat că Linoladiol HN ar putea continua să fie utilizat în tratamentul extern inițial de scurtă durată al bolilor de piele acute, ușoare ale zonei genitale externe la femei, caracterizate prin inflamații, senzație de arsură și mâncărimi, pentru care sunt indicați corticosteroizi cu acțiune slabă și doze mici de estradiol. În plus, trebuie adăugate referințe clare la populația de pacienți (femei în postmenopauză) pentru tratarea cărora urmează a fi utilizat. În plus, CHMP a considerat că durata maximă a tratamentului trebuie să fie limitată în continuare la patru săptămâni, iar punctul „Doze” trebuie să reflecte informații clare conform cărora tratamentul mai lung de patru săptămâni nu este recomandat.

În ceea ce privește utilizarea Linoladiol HN pentru tratamentul *lichen sclerosus genitalis*, CHMP a remarcat că, în conformitate cu cunoștințele clinice actuale privind tratamentul acestei afecțiuni, estradiolul nu reprezintă o opțiune de tratament. Prin urmare, CHMP a recomandat eliminarea indicației din informațiile referitoare la produs.

În plus, deși Linoladiol HN conține o concentrație mai scăzută (jumătate) de estrogen decât Linoladiol N, CHMP a considerat că informațiile referitoare la produs trebuie totuși să reflecte avertismente corespunzătoare privind riscurile terapiei de substituție hormonală. Se impune monitorizare clinică și se recomandă prudență, de exemplu la pacientele cu antecedente de tumori maligne dependente de estrogen sau cu tumori ale uterului. Se impune atenție pentru posibilele efecte

secundare sistemice și atrofie tegumentară. Nu se recomandă utilizarea prelungită, iar la „Reacții adverse” au fost reflectate iritarea pielii, hipersensibilitatea și hemoragia uterină. De asemenea, în informațiile referitoare la produs au fost reflectate clarificări cu privire la natura substanței active, estradiolul, ca estrogen cu potența cea mai mare, precum și informații genetice și informații despre efectul potențial asupra pielii, în conformitate cu datele științifice actuale.

Raportul general beneficiu-risc

Comitetul a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin 0,01 % g/g estradiol pentru tratamentul extern de scurtă durată al atrofiei vaginale la pacientele în postmenopauză, atunci când cel puțin un tratament cu estrogen topic a eșuat, rămâne pozitiv sub rezerva restricțiilor, avertismentelor și modificărilor convenite pentru informațiile referitoare la produs.

Comitetul a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele pentru utilizare topică care conțin 0,005 % g/g estradiol, 0,4 % g/g prednisolon pentru tratamentul extern inițial de scurtă durată al bolilor de piele acute, ușoare ale zonei genitale externe la paciente în postmenopauză, caracterizate prin inflamații, senzație de arsură și mâncărimi, pentru care sunt indicați corticosteroizi cu acțiune slabă și doze mici de estradiol, rămâne pozitiv sub rezerva restricțiilor, avertismentelor și modificărilor convenite pentru informațiile referitoare la produs.

Procedura de reexaminare

În urma adoptării avizului și a recomandărilor CHMP în cursul reuniunii CHMP din decembrie 2013, s-a primit o solicitare de reexaminare de la un deținător al autorizației de punere pe piață, privind numai medicamentul Linoladiol N.

Deținătorul autorizației de punere pe piață a fost de acord să limiteze durata maximă a tratamentului la patru săptămâni și să restricționeze calea de administrare numai la administrarea intravaginală, abordând, astfel, motivele de îngrijorare cu privire la datele de expunere pe termen lung și lipsa datelor din studiile în discuție privind tratamentul pielii vulvei.

În motivele reexaminării prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață existau două puncte principale de dezacord cu caracter științific.

În primul rând, deținătorul autorizației de punere pe piață nu a fost de acord cu restricționarea indicației recomandată pentru Linoladiol N pentru *„Tratamentul atrofiei vaginale din cauza deficitului de estrogen la femeile în postmenopauză când cel puțin un tratament cu o doză mai mică de estrogen a eșuat”*. Deținătorul autorizației de punere pe piață a fost în favoarea indicației inițiale de *„Tratament al atrofiei vaginale din cauza deficitului de estrogen la femeile în postmenopauză”*.

În al doilea rând, deținătorul autorizației de punere pe piață nu a fost de acord cu evaluarea CHMP privind profilul general pentru produsul Linoladiol N. Acesta a argumentat că profilul farmacocinetic, expunerea sistemică și riscurile potențiale nu trebuie evaluate în legătură cu TSH sistemică și că utilizarea topică a Linoladiol N nu poate fi comparată cu TSH sistemică. Prin urmare, acesta nu a fost de acord cu unele dintre modificările propuse de CHMP spre a fi introduse în informațiile referitoare la produs.

Concluziile CHMP privind aceste puncte ridicate în motivele deținătorului autorizației de punere pe piață sunt prezentate mai jos.

CHMP a efectuat o nouă evaluare a datelor disponibile privind eficacitatea în indicația vizată. CHMP a reevaluat, în special, datele farmacocinetice disponibile, precum și compararea tratamentelor existente prin consultarea ghidurilor internaționale.

Ghidul clinic^{2,3} propune utilizarea estrogenilor topici ca a doua opțiune de tratament, după lipsa răspunsului/răspunsul inadecvat la produsele de lubrifiere/hidratare vaginală non-hormonale și la alte metode non-hormonale. Produsele cu doză mare de estradiol precum Linoladiol N nu sunt luate în considerare în mod specific în aceste recomandări. Autorii afirmă că la femeile în postmenopauză care au raportat simptome vaginale ca unic simptom, acestea pot fi tratate sigur și eficace prin tratamentul cu doză mică de estrogen, care reduce riscurile asociate terapiei hormonale sistemice pe termen lung.

Din punct de vedere al datelor farmacocinetice, nivelurile sistemice de estradiol sunt de interes din cauza motivelor de îngrijorare bine cunoscute. În cursul procedurii de sesizare s-a realizat o comparație a datelor farmacocinetice disponibile pentru Linoladiol N cu cele ale altor medicamente aplicate local. În această comparație au fost incluse alte trei medicamente cu aplicare intravaginală: comprimate vaginale cu 10 mcg și 25 mcg și inel vaginal cu 2 mg. Pe baza comparației prezentate a valorilor C_{max} și C_{medie} pentru Linoladiol N, se pare că expunerea sistemică la estradiol la starea de echilibru (de două ori pe săptămână) este de aproximativ 2,5-3 ori mai mare în comparație cu comprimatele cu 10 mcg și cu aproximativ 25 % mai mare pentru Linoladiol N cremă decât pentru comprimatele cu 25 mcg. În ciuda oricăror limitări datorate comparațiilor istorice, se poate concluziona că expunerea sistemică la estradiol, observată pentru Linoladiol N, este mai mare decât cea pentru alte produse care conțin estradiol destinate utilizării topice vaginale. Nivelurile sistemice observate pentru acest produs cu administrare de două ori pe săptămână sunt comparabile cu cele observate pentru produsele din gama medie a dozelor de estradiol. Nu se știe dacă administrarea de două ori pe săptămână (cu apariția unei expuneri sistemice mari la estrogen de două ori pe săptămână) se traduce într-un risc mai mic decât administrarea zilnică, iar acest lucru reprezintă un motiv de îngrijorare important.

Datele farmacocinetice disponibile demonstrează că estradiolul se absoarbe sistemic după aplicarea intravaginală a Linoladiol N. Datele farmacocinetice din studiul SCO 5174 indică faptul că, la 6 ore după administrare, concentrațiile de estradiol (C_{max} 92,2 pg/ml) s-au situat cu mult peste nivelurile recomandate pentru postmenopauză și nu au mai revenit la nivelurile inițiale după 36 de ore de la administrare (reflectând probabil niveluri minime). Au fost observate, de asemenea, niveluri reduse ale FSH și LH, ceea ce reflectă, de asemenea, existența unei expuneri sistemice relevante.

Întrucât expunerea sistemică observată pentru Linoladiol N este mult mai mare decât cea raportată pentru alte produse care conțin estradiol disponibile pentru uz intravaginal, limitarea duratei de tratament la patru săptămâni se consideră a fi o măsură adecvată de reducere la minimum a riscurilor având în vedere motivele de îngrijorare privind siguranța existente și incertitudinile cu privire la expunerea sistemică la estradiol în legătură cu acest produs la populația țintă de femei în postmenopauză.

Expunerea sistemică nu este nici necesară, nici recomandată pentru terapia topică și ridică motive de îngrijorare cunoscute privind siguranța și recunoscute pentru pentru TSH sistemică. Pe baza dozei mai mari și a expunerii sistemice substanțiale la estradiol, din punct de vedere al siguranței acest produs este mai comparabil cu produsele pentru TSH sistemică. Întrucât atrofia vaginală din cauza deficitului de estrogen la femeile în postmenopauză este o afecțiune cronică, se preconizează recurența semnelor și simptomelor când tratamentul topic cu estrogen este oprit. Nu poate fi exclusă o creștere a riscurilor asociate estrogenului în asociere cu utilizarea recurentă a acestui produs. Din acest motiv, CHMP a

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

recomandat restricționarea utilizării acestor medicamente la doar 4 săptămâni (fără repetarea utilizării) și a recomandat ca, în cazul în care simptomele atrofiei vaginale reapar, să fie avute în vedere terapii alternative, fie metode non-hormonale, fie produse topice care să conțină o doză mai mică de estradiol.

Comitetul a acceptat argumentul deținătorului autorizației de punere pe piață conform căruia, deși ghidurile clinice actuale fac o diferențiere între utilizarea tratamentelor sistemice și topice cu estrogen și recomandă în mod clar tratamentele topice pentru această afecțiune, acestea nu fac recomandări cu privire la un clasament al diferitelor tratamente topice. Astfel, o indicație de linia a doua astfel cum a fost propusă în avizul inițial al CHMP, adică utilizarea Linoladiol N după ce tratamentul topic cu doză mică de estradiol a eșuat, deși avută în vedere, nu este enunțată în mod clar în ghidurile internaționale. Prin urmare, comitetul a fost de acord că indicația ar putea fi „*Tratamentul atrofiei vaginale din cauza deficitului de estrogen la femeile în postmenopauză*”, în conformitate cu motivele deținătorului autorizației de punere pe piață, cu condiția unei limitări a duratei de utilizare a acestor medicamente la doar 4 săptămâni (fără repetarea utilizării), astfel cum a fost menționat mai sus.

Pentru a aplica această durată scurtă de utilizare, CHMP a solicitat retragerea mărimilor de ambalaj de 100 g din toate statele membre ale UE în care sunt autorizate produsele, deoarece această mărime mare a ambalajului pentru cremă se consideră a fi redundantă conform noilor recomandări pentru durata de utilizare. În plus, pentru reducerea suplimentară a oricărui risc potențial privind siguranța, s-a solicitat deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață să prezinte un plan detaliat care să includă termene scurte și exacte privind adaptarea mărimilor de ambalaj mai mici (25 g), pentru a adăuga un aplicator în ambalaj, și retragerea mărimilor de ambalaj de 35 g și 50 g din toate statele membre ale UE în care sunt autorizate acestea în prezent.

Evaluarea generală beneficiu-risc

Ghidurile actuale de tratament pentru atrofia vaginală recomandă utilizarea estrogenilor vaginali locali în doză mică, împreună cu produse de lubrifiere sau hidratare non-hormonale. S-a dovedit că terapia cu estrogeni vaginali asigură o ameliorare a semnelor și simptomelor atrofiei vaginale. Pe baza tuturor datelor disponibile până în prezent privind siguranța și eficacitatea medicamentelor care conțin 0,01 % g/g estradiol, CHMP a confirmat că raportul beneficiu-risc rămâne favorabil sub rezerva restricțiilor, avertismentelor, modificărilor informațiilor referitoare la produs și a măsurilor convenite de reducere la minimum a riscurilor.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață

Întrucât

- Comitetul a analizat procedura în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE pentru medicamentele pentru utilizare topică care conțin 0,01 % g/g estradiol, precum și pentru produsele în asociere în doză fixă pentru utilizare topică care conțin 0,005 % g/g estradiol în asociere cu 0,4 % g/g prednisolon.
- Comitetul a evaluat toate datele disponibile obținute din studiile clinice, studiile farmacoepidemiologice, literatura de specialitate publicată, experiența dobândită ulterior punerii pe piață, inclusiv răspunsurile prezentate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață, în scris și în cursul explicațiilor verbale, cu privire la eficacitatea și siguranța acestor medicamente pentru utilizare topică.

- Pentru medicamentele pentru utilizare topică care conțin 0,01 % g/g estradiol, comitetul a considerat că, ținând cont de datele disponibile în prezent, raportul beneficiu-risc este favorabil în indicația autorizată în prezent sub rezerva restricțiilor, avertismentelor și a celorlalte modificări ale informațiilor referitoare la produs, precum și a măsurilor suplimentare convenite de reducere la minimum a riscurilor. În special, tratamentul se aplică pentru atrofia vaginală la femeile în postmenopauză, durata tratamentului trebuie limitată la patru săptămâni și produsul este destinat numai administrării intravaginale. În plus, contraindicațiile și avertismentele au fost actualizate pentru a ține cont de ghidurile internaționale și de cunoștințele clinice actuale privind siguranța TSH sistemice, în special cu privire la tromboembolie și cancerul mamar și endometrial, și, de asemenea, de cunoscuta lipsă de sensibilitate a raportărilor spontane.
- Pentru a se asigura că medicamentele pentru utilizare topică care conțin 0,01 % g/g estradiol nu sunt folosite pentru perioade mai mari de 4 săptămâni, comitetul a impus retragerea mărimilor de ambalaj de 100 g din toate statele membre ale UE în care sunt autorizate produsele. În plus, s-a solicitat deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață să prezinte un plan detaliat care să includă termene scurte și exacte privind adaptarea mărimilor de ambalaj mai mici (25 g) și retragerea mărimilor de ambalaj de 35 g și 50 g din toate statele membre ale UE în care sunt autorizate acestea în prezent.
- Pentru medicamentele pentru utilizare topică care conțin 0,005 % g/g estradiol în asociere cu 0,4 % g/g prednisolon, comitetul a considerat că, ținând cont de datele privind siguranța disponibile în prezent, aceste produse trebuie utilizate în tratamentul extern inițial de scurtă durată al bolilor de piele inflamatorii acute, ușoare ale zonei genitale externe la femei în postmenopauză, pentru care sunt indicați corticosteroizi cu acțiune slabă și estradiol. Au fost propuse restricții, avertismente și alte modificări ale informațiilor referitoare la produs pentru a reflecta cunoștințele clinice actuale privind siguranța TSH sistemice, în special cu privire la tromboembolie și cancerul mamar și endometrial.
- Comitetul consideră că, în conformitate cu cunoștințele clinice actuale, beneficiile nu depășesc riscurile în indicația *lichen sclerosus genitalis* pentru medicamentele care conțin 0,005 % g/g estradiol în asociere cu 0,4 % g/g prednisolon, și, prin urmare, această indicație trebuie eliminată.

În consecință, comitetul a concluzionat că raportul beneficiu-risc al medicamentelor pentru utilizare topică care conțin 0,01 % g/g estradiol, precum și al medicamentelor pentru utilizare topică care conțin 0,005 % g/g estradiol, 0,4 % g/g prednisolon rămâne favorabil sub rezerva modificării condițiilor autorizațiilor de punere pe piață constând în restricții, avertismente și alte modificări ale informațiilor referitoare la produs, precum și în măsurile convenite de reducere la minimum a riscurilor, după caz.