

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännanden för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av läkemedel för lokalt bruk med hög koncentration av estradiol

I maj 2012 begärde Tyskland (BfArM) utvärdering av det totala nytta-riskförhållandet för läkemedel för lokalt bruk med hög koncentration av estradiol (E2) för behandling av vaginal atrofi (intravaginalt och på huden på vulva och vagina). Tyskland uttryckte oro för att dessa produkter innehållande estradiol som är indicerade endast för lokalt bruk ger en hög blodkoncentration vid applicering, vilket observeras endast med läkemedel som är godkända för systemiskt bruk.

Två grupper av produkter, representerade av Linoladiol N (kräm, 0,01 viktprocent estradiol) och Linoladiol HN (kräm, 0,005 viktprocent estradiol och 0,4 viktprocent prednisolon) bedömdes vid detta förfarande. Linoladiol N och Linoladiol HN har godkänts via nationella förfaranden i olika medlemsstater.

Läkemedel innehållande 0.01 viktprocent estradiol för lokalt bruk (Linoladiol N)

CHMP tog hänsyn till alla tillgängliga data om farmakokinetik (PK), dosfinnande, effekt och säkerhet, inklusive endometriell säkerhet, för läkemedel för intravaginal administrering och/eller administrering på huden på vulva som innehåller estradiol, liksom till de välkända riskerna med systemisk hormonell substitutionsbehandling (HRT) i den godkända behandlingsindikationen.

De huvudstudier som stödjer intravaginal applicering är studierna SCO 5109 and SCO 5174.

Studie SCO 5109, en explorativ, enperiods singelcenterstudie av estradiol gjordes för att fastställa biotillgängligheten av estradiol från Linoladiol N hos 16 friska postmenopausala kvinnor mellan 45 och 70 års ålder. Studiens primära syfte var att uppskatta estradiol exponeringens omfattning efter applicering av testformuleringen Linoladiol N.

Primära variabler var AUC_{0-36} och C_{max} för estradiol, vilket innebar att exponeringens omfattning uppskattades som arean under estradiolkoncentrationskurvan och den maximala plasmakoncentrationen av estradiol, justerade för utgångsvärden.

Medelvärde för AUC_{0-36} (1285,2 pg/ml·h) och C_{max} (103,5 pg/ml) visar systemisk exponering för estradiol från den intravaginala krämen. Serumkoncentrationerna av estradiol bestämdes med följande huvudsakliga resultat: AUC_{0-36} 900,8 pg/ml h, justerat för utgångsvärdet, C_{max} 92,2 pg/ml, justerat för utgångsvärdet. Det justerade medelvärdet för C_{max} (92,2 pg/ml) uppgick till 89 procent av totala C_{max} .

Den maximala koncentrationen av estradiol nåddes sex timmar efter applicering (median). Trettiosex timmar efter applicering hade estradiolkoncentrationerna återgått till utgångskoncentrationen hos de flesta av studiedeltagarna. Medelvärde för utgångskoncentrationen av estradiol i serum var 11,3 pg/ml. Medelvärde för koncentrationen av estradiol i serum vid 36 timmar, den sista tidpunkt då blodprover togs, var 10,7 pg/ml.

I studie SCO 5174, en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad parallellgruppsstudie efter godkännandet för försäljning, undersöktes effekt och säkerhet av Linoladiol N vid behandling av 48 postmenopausala kvinnor med vaginal atrofi. Den primära testparametern var vaginalt mognadsindex (VMI). Sekundära testparametrar var bland annat vaginalt pH och symptom på vaginal atrofi. När det gällde VMI var Linoladiol N statistiskt signifikant överlägset placebo (medel-VMI för Linoladiol N-gruppen: 24,47 procent vid baslinjen och 64,23 procent dag 31, medelvärde för placebogruppen: 32,01 procent vid baslinjen och 37,17 procent dag 31).

I denna studie var medelvärdet för utgångskoncentrationen av estradiol i serum respektive medelvärdet på dag 31 (dvs. cirka 36 timmar efter administrering av studieläkemedlet på dag 29) 6,4 pg/ml respektive 15,1 pg/ml i Linoladiol N-gruppen och 4,4 pg/ml respektive 6,2 pg/ml i placebogruppen.

Inga studier lämnades in av kutan användning av Linoladiol N i det yttre genitala området.

CHMP noterade att farmakokinetiska data visar att estradiol absorberas efter vaginal applicering av Linoladiol N. Systemiska effekter kan förväntas eftersom estradiolnivåerna ökar över postmenopausala nivåer, som ligger i intervallet 10–20 pg/ml ⁽¹⁾.

De systemiska nivåerna av estradiol i dessa båda studier gav anledning till betänkligheter. Baserat på studien SCO 5109 dras slutsatsen att de estradiolkoncentrationer i serum som observeras vid applicering två gånger per vecka motsvarar dem som erhålls med systemisk hormonell substitutionsbehandling (HRT). I studien SCO 5174 observerades det dessutom att estradiolkoncentrationerna i serum inte hade återgått till utgångsnivåerna cirka 36 timmar efter administrering av Linoladiol N.

Jämförelser gjordes med farmakokinetiska data för andra lokalt applicerade läkemedel. CHMP noterade att den rekommenderade underhållsdosen av Linoladiol N är cirka 8 gånger högre än underhållsdosen av estradiol 25 mikrogram vaginaltabletter och vaginalring med estradiol och 20 gånger högre än underhållsdosen av estradiol 10 mikrogram vaginaltabletter.

CHMP var ense med innehavaren av godkännandet för försäljning om att inte bara dos utan även absorption och systemiska koncentrationer av lokalt administrerat estradiol är av intresse. En historisk analys gjordes av farmakokinetiska data för estradiol efter vaginal applicering från flera publicerade studier. Av de tre jämförelseprodukterna (vaginaltabletter 10 och 25 mikrogram samt vaginalring) är vaginaltablett med 25 mikrogram förknippad med den högsta systemiska exponeringen av estradiol och jämfördes med Linoladiol N. Efter en enda dos vaginaltabletter med 25 mikrogram estradiol var $C_{\max}$ utan korrigering för utgångsvärdet 206 pmol/l, medan C_{medel} utan korrigering för utgångsvärdet under de första 24 timmarna var 86 pmol/l, baserat på studierna av Notelovitz (2002) och av Nilsson och Heimer (1992). Motsvarande värden efter en enda dos Linoladiol N var ett $C_{\max}$ -värde utan korrigering för utgångsvärdet på 393 pmol/l och ett C_{medel} -värde utan korrigering för utgångsvärdet under de första 24 timmarna på 178 pmol/l (Lauritzen, 1992, Göres, 1995 samt Mazur, 2003).

$C_{\max}$ och C_{medel} korrigerade för utgångsvärdena under 24-timmarsintervallet efter läkemedelsadministrering var 175 pmol/l respektive 55 pmol/l för vaginala estradioltabletter på 25 mikrogram och 331 pmol/l respektive 120 pmol/l för Linoladiol N.

Trots begränsningarna med historiska jämförelser med andra lokalt applicerade läkemedel kan slutsatsen dras att exponering för estradiol efter administrering av Linoladiol N är väsentligt högre än efter administrering av andra läkemedel med lägre estradioldoser för lokal intravaginal behandling. Veckoexponeringen är högre med Linoladiol N än med andra produkter, och detta ger anledning till säkerhetsbetänkligheter, särskilt med tanke på potentialen för långvarig systemisk exponering i daglig klinisk praxis. Farmakokinetiken vid doseringsregimen för Linoladiol N administrerat på huden i vulva undersöktes inte, och därför ansåg CHMP att indikationen bör begränsas till endast vaginal behandling (och inte på huden på vulva) efter att behandling med läkemedel med lägre östrogendoser har misslyckats, och att behandlingslängden bör begränsas till fyra veckor. Tydlig information ska ges i doseringsavsnittet.

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

CHMP noterade att tillgängliga data om Linoladiols säkerhet är begränsade och att ingen prospektiv utvärdering av säkerheten, inklusive den endometriella säkerheten, fanns tillgänglig. När det gäller farmakovigilansdata har sammanlagt 11 fall rapporterats, inräknat både spontana rapporter och litteraturfall. Det går dock inte att dra några slutsatser om den endometriella säkerheten utifrån data efter godkännande för försäljning på grund av det låga totala antalet rapporterade fall för Linoladiol N och oklarheter när det gäller de fall av endometriella händelser som rapporterats. Utöver säkerhetsbetänkligheter när det gäller endometriella risker är kända biverkningar av östrogeninnehållande systemiska läkemedel som används för HRT bröstcancer, ovarialcancer, venös tromboembolism och ischemisk stroke. Med tanke på de potentiella risker som är förknippade med HRT-behandling ansåg CHMP därför att information om övervakning och lämpliga varningar om t.ex. endometriell hyperplasi och endometriecancer, bröst- och ovarialcancer bör återspeglas i lämpligt avsnitt i produktinformationen.

Dessutom innebär de kliniska data som finns tillgängliga i dagsläget att det är motiverat med en begränsning till fyra veckors användning. Eftersom inga specifika säkerhetsrapporter hittills har inkommit och på grund av den erkänt låga känsligheten hos spontanrapportering kan dock endast de välkända riskerna med systemisk HRT förväntas. Begränsning av indikationen till endast intravaginal användning (och inte på huden på vulva) efter att en behandling med en lägre dos östrogen har misslyckats, samt begränsning av behandlingslängden, återspeglar bättre tillgängliga forskningsdata och kliniska data samt den aktuella kliniska kunskapen om användning av lokalt administrerade estradiolinnehållande läkemedel och Linoladiol N.

Läkemedel innehållande 0,005 viktprocent estradiol / 0,4 viktprocent prednisolon för lokalt bruk (Linoladiol HN)

CHMP tog hänsyn även till tillgängliga data för Linoladiol HN, som var begränsade huvudsakligen till data efter godkännandet för försäljning. Inga kliniska studier som undersöker PK/absorption av estradiol, dosfinnande och effekt av HN vid behandlingsindikationerna har lämnats in.

Linoladiol HN innehåller både estradiol och prednisolon, och en antiinflammatorisk effekt av prednisolon på inflammerad hud kan förväntas. På grund av innehållet av kortikosteroiden prednisolon rekommenderas användning av Linoladiol HN vidare endast för korttidsbehandling (upp till fyra veckor). CHMP ansåg att Linoladiol HN även fortsättningsvis kan användas som inledande extern korttidsbehandling vid akut, lindrig, inflammerad, brännande och kliande hudsjukdom i det yttre genitala området hos kvinnor, för vilken svagt verkande kortikosteroider och lågdosestradiol är indicerad. Dessutom bör en tydlig hänvisning läggas till om den patientpopulationen för vilken behandlingen är avsedd (postmenopausala kvinnor). Dessutom ansåg CHMP att den maximala behandlingslängden även fortsättningsvis skulle vara fyra veckor och att tydlig information om att behandling inte rekommenderas längre än fyra veckor bör ingå i doseringsavsnittet.

När det gäller användning av Linoladiol HN för behandling av *lichen sclerosus genitalis* noterade CHMP att estradiol inte är ett behandlingsalternativ för den sjukdomen enligt aktuell klinisk kunskap. CHMP rekommenderade därför att denna indikation stryks från produktinformationen.

Även om Linoladiol HN innehåller en lägre (hälften så hög) koncentration av östrogen än Linoladiol N ansåg CHMP vidare att produktinformationen fortfarande bör innehålla adekvata varningar avseende hormonell substitutionsterapi. Klinisk övervakning förväntas och försiktighet bör iakttas t.ex. för patienter med anamnes på maligna östrogenberoende tumörer eller livmodertumörer. Vaksamhet krävs för eventuella systemiska biverkningar och hudatrofi. Långvarig användning rekommenderas inte, och hudirritation, överkänslighet och stänksblödningar ingick bland de oönskade effekterna. Även klagande av karaktären av den aktiva substansen, estradiol, som det mest potenta östrogeten och

den potentiella effekten på hud och genetisk information återspeglas i produktinformationen, i linje med aktuella forskningsrön.

Totalt nytta-riskförhållande

CHMP drog slutsatsen att nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller 0,01 viktprocent estradiol för extern korttidsbehandling av vaginal atrofi hos postmenopausala patienter när minst en lokal östrogenbehandling har misslyckats fortfarande är positivt, med förbehåll för överenskomna begränsningar, varningar och ändringar av produktinformationen.

CHMP drog slutsatsen att nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller 0,005 viktprocent estradiol och 0,4 viktprocent prednisolon för lokal inledande korttidsbehandling av akuta, lindriga, inflammatoriska, brännande och kliande hudsjukdomar i det yttre genitala området hos postmenopausala patienter för vilka svagt verkande kortikosteroider och lågdosestradiol är indicerade fortfarande är positivt, med förbehåll för överenskomna begränsningar, varningar och ändringar av produktinformationen.

Omprövningsförfarande

Efter att CHMP:s yttrande och rekommendationer antogs under kommitténs möte i december 2013 har en begäran om omprövning av enbart läkemedlet Linoladiol N tagits emot från en innehavare av godkännande för försäljning.

Innehavaren av godkännandet för försäljning samtyckte till att begränsa den maximala behandlingstiden till fyra veckor och till att begränsa administreringssättet till endast intravaginal administrering, vilket skulle innebära att hänsyn skulle tas till betänkligheterna avseende data för långtidsexponering samt avsaknaden av data för behandling av huden på vulva.

Innehavaren av godkännandet för försäljning tar som skäl till omprövning upp två huvudsakliga meningsskiljaktigheter som rör forskningsrön som kvarstår i förhållande till CHMP:s yttrande.

I första hand är innehavaren av godkännandet för försäljning oenig med den rekommenderade begränsningen av indikationen för Linoladiol N till *Behandling av vaginal atrofi på grund av östrogenbrist hos postmenopausala kvinnor när minst en behandling med lägre dos lokalt östrogen har misslyckats*. Innehavaren av godkännandet för försäljning föredrar den ursprungliga indikationen *Behandling av vaginal atrofi på grund av östrogenbrist hos postmenopausala kvinnor*.

För det andra är innehavaren av godkännandet för försäljning oenig med CHMP:s bedömning av den sammantagna profilen för läkemedlet Linoladiol N. De hävdar att den farmakokinetiska profilen, den systemiska exponeringen och de eventuella riskerna inte bör utvärderas i förhållande till systemisk HRT och att lokalt bruk av Linoladiol N inte kan jämföras med systemisk HRT-behandling. De var höll alltså inte med om vissa av de ändringar som skulle införas i produktinformationen på förslag av CHMP.

CHMP:s slutsatser om dessa punkter som tas upp i innehavarens skäl redovisas nedan.

CHMP gjorde en ny bedömning av tillgängliga effektdata för den berörda indikationen. CHMP gjorde bland annat en förnyad bedömning av tillgängliga farmakokinetiska data samt en jämförelse med befintliga behandlingar i förhållande till internationella riktlinjer.

Kliniska riktlinjer ⁽²⁾ ⁽³⁾ föreslår användning av lokala östrogener efter uteblivet eller otillräckligt svar på icke-hormonella vaginala smörjande/fuktgivande preparat och andra icke-hormonella behandlingar. Läkemedel med hög koncentration av estradiol som exempelvis Linoladiol N behandlas inte särskilt i dessa rekommendationer. Författarna säger att hos postmenopausala kvinnor som rapporterar vaginala symtom som enda besvär kan dessa säkert och effektivt behandlas med lågdosöstrogen, vilket innebär lägre risker än långvarig systemisk hormonbehandling.

När det gäller farmakokinetiska data är de systemiska nivåerna av estradiol av intresse på grund av välkända säkerhetsbetänkligheter. Under hänskjutningsförfarandet gjordes en jämförelse mellan tillgängliga farmakokinetiska data för Linoladiol N och andra läkemedel för lokal applicering. Tre andra intravaginalt applicerade läkemedel ingick i denna jämförelse: 10 respektive 25 mikrogram vaginala tabletter samt 2 mg vaginalring. Baserat på den erhållna jämförelsen av C_{max} - och C_{medel} -värdena för Linoladiol N förefaller den systemiska exponeringen vid steady state (två gånger per vecka) vara cirka 2,5–3 gånger högre än med 10 mikrogram tabletter och cirka 25 procent högre för Linoladiol N kräm än för 25 mikrogram tabletter. Trots begränsningar på grund av historiska jämförelser kan slutsatsen dras att den systemiska exponering för estradiol som observeras med Linoladiol N är högre än för andra estradiolprodukter avsedda för lokalt vaginalt bruk. De systemiska nivåer som observeras för detta läkemedel vid administrering två gånger per vecka är jämförbara med dem som observeras för produkter i medelintervallet för estradioldosering. Huruvida administrering två gånger per vecka (åtföljd av hög systemisk östrogenexponering två gånger per vecka) medför lägre risk än daglig administrering är i dagsläget inte känt och är en anledning till betydande betänkligheter.

Tillgängliga farmakokinetiska data visar att estradiol absorberas systemiskt efter intravaginal applicering av Linoladiol N. Enligt farmakokinetiska data från studie SCO 5174 ligger de maximala estradiolkoncentrationer som uppnås sex timmar efter administrering (C_{max} 92,2 pg/ml) väl över rekommenderade postmenopausala nivåer och hade inte återgått till utgångsnivåerna 36 timmar efter administrering (som troligen reflekterar dalvärden). Sänkta halter FSH och LH observerades också, vilket ytterligare återspeglar att det finns relevant systemisk exponering.

Eftersom den systemiska exponering som observerats med Linoladiol N är mycket högre än vad som rapporterats för andra estradiol innehållande produkter som finns tillgängliga för intravaginalt bruk anses begränsningen av behandlingens längd till fyra veckor vara en adekvat riskminimeringsåtgärd mot bakgrund av de befintliga säkerhetsbetänkligheterna kring systemisk estradiol exponering genom denna produkt för dess målpopulation, postmenopausala kvinnor.

Systemisk exponering varken krävs eller är tillrådlig vid lokal behandling och ger anledning till kända säkerhetsbetänkligheter som är kända vid systemisk HRT. Baserat på den högre dosen och betydande systemiska estradiol exponeringen är detta läkemedel ur säkerhetssynpunkt mer jämförbart med läkemedel för systemisk HRT. Eftersom vaginal atrofi som beror på östrogenbrist hos postmenopausala kvinnor är ett kroniskt tillstånd, kan det förväntas att tecken och symtom återkommer när lokal östrogenbehandling avbryts. En ökning av den östrogenrelaterade risken med återkommande användning av denna produkt inte uteslutas. Av det skälet rekommenderar CHMP att användning av dessa läkemedel begränsas till endast fyra veckor (ingen upprepad användning) och ger rådet att alternativa behandlingar bör övervägas om vaginal atrofi återkommer, antingen med icke-hormonella topiska produkter eller topiska produkter som innehåller lägre halter estradiol.

CHMP godtog argumentet från innehavaren av godkännandet för försäljning att även om gällande kliniska riktlinjer skiljer mellan östrogenbehandlingar för systemiskt och lokalt bruk och lokala

⁽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

behandlingar klart rekommenderas för dessa besvär ger de ingen rekommendation om rangordning av olika lokala behandlingar. Därmed är en indikation som andra linjens behandling som föreslås i det ursprungliga yttrandet från CHMP, dvs. användning av Linoladiol N efter att lokal lågdosbehandling med estradiol har misslyckats, inte uttryckligen fastslagen i de internationella riktlinjerna, även om avsikten finns. Därför samtyckte CHMP till att indikationen kan vara *Behandling av vaginal atrofi på grund av östrogenbrist hos postmenopausala kvinnor*, i enlighet med de skäl innehavaren av godkännandet för försäljning anför, förutsatt att en begränsning för användningen av dessa läkemedel till enbart fyra veckor (ej upprepade behandling) kvarstår, såsom anges ovan.

För att främja sådan kortvarig användning begärde CHMP att förpackningsstorleken 100 g tas bort i alla EU-medlemsstater där produkterna är godkända, eftersom denna stora förpackning med kräm anses onödig med de nya rekommendationerna för behandlingslängden. För ytterligare minimering av den potentiella säkerhetsrisken har innehavarna av godkännande för försäljning uppmanats tillhandahålla en detaljerad plan som innehåller exakta korta tidslinjer för anpassning av den mindre förpackningsstorleken (25 g) genom tillägg av en applikator i förpackning och borttagning av förpackningarna på 35 g och 50 g i alla EU-medlemsstater där dessa i dagsläget är godkända.

Total nytta-riskbedömning

Aktuella riktlinjer för behandling av vaginal atrofi rekommenderar användning av lokala vaginala östrogener i låga doser tillsammans med icke-hormonella smörjande eller fuktgivande preparat. Vaginal östrogenbehandling har visats lindra tecken och symtom på vaginal atrofi. Utifrån alla data som hittills framkommit om säkerhet och effekt av läkemedel med 0,01 viktprocent estradiol bekräftar CHMP att nytta-riskförhållandet fortsatt som positivt, förutsatt att överenskomna begränsningar, varningar, ändringar av produktinformationen och riskminimeringsåtgärder tillämpas.

Skäl till ändring av villkoren för godkännanden för försäljning

Skälen är följande:

- CHMP tillämpade förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG på läkemedel för lokalt bruk med 0,01 viktprocent estradiol samt på läkemedel för lokalt bruk med en fast doskombination av 0,005 viktprocent estradiol och 0,4 viktprocent prednisolon.
- CHMP granskade alla tillgängliga data från kliniska studier, farmakoepidemiologiska studier, publicerad litteratur samt erfarenheter efter godkännandet för försäljning inklusive svar som lämnats av innehavare av godkännande för försäljning, skriftligen och vid muntliga förklaringar, om effekt och säkerhet av dessa läkemedel för lokalt bruk.
- För läkemedlen för lokalt bruk med 0,01 viktprocent estradiol ansåg CHMP att nytta-riskförhållandet med hänsyn till de data som finns tillgängliga i dagsläget är positivt för nuvarande godkänd indikation, med förbehåll för begränsningar, varningar och andra ändringar av produktinformationen samt överenskomna ytterligare riskminimeringsåtgärder. Särskilt gäller att behandlingen är avsedd för vaginal atrofi hos postmenopausala kvinnor, att behandlingslängden är begränsad till fyra veckor samt att produkten endast är avsedd för intravaginal administrering. Dessutom har kontraindikationer och varningar aktualiserats för att ta hänsyn till de internationella riktlinjerna och den aktuella kliniska kunskapen om säkerheten av systemisk HRT, särskilt avseende tromboembolism samt bröst- och endometrie-cancer, och även till den kända bristen på känslighet när det gäller spontan rapportering av biverkningar.

- För att säkerställa att läkemedlen för lokal användning med 0,01 viktprocent estradiol inte används under längre perioder än fyra veckor begärde CHMP att förpackningsstorleken 100 g skulle tas bort i alla medlemsstater där läkemedlen är godkända. Innehavarna av godkännande för försäljning har dessutom uppmanats tillhandahålla en detaljerad plan som innehåller exakta korta tidslinjer för anpassning av den mindre förpackningsstorleken (25 g) och borttagning av förpackningarna på 35 g och 50 g i alla EU-medlemsstater där dessa i dagsläget är godkända.
- För läkemedlen för lokalt bruk med 0,005 viktprocent estradiol och 0,4 viktprocent prednisolon ansåg CHMP att dessa med tanke på de säkerhetsdata som finns tillgängliga i dagsläget bör användas för inledande extern korttidsbehandling av akuta, lindriga inflammatoriska hudsjukdomar i det yttre genitala området hos postmenopausala kvinnor för vilka svagt verkande kortikosteroider och estradiol är indicerade. Begränsningar, varningar och andra ändringar av produktinformationen föreslogs för att återspegla aktuell klinisk kunskap om säkerheten av HRT, särskilt när det gäller tromboembolism samt bröst- och endometrie-cancer.
- I linje med aktuell klinisk kunskap anser CHMP att nyttan inte uppväger risken vid indikationen *lichen sclerosus genitalis* för läkemedlen med 0,005 viktprocent estradiol i kombination med 0,4 viktprocent prednisolon och att denna indikation därför bör strykas.

Som en följd av detta drog CHMP slutsatsen att nytta-riskförhållandet för läkemedlen för lokalt bruk med 0,01 viktprocent estradiol samt läkemedlen för lokalt bruk med 0,005 viktprocent estradiol och 0,4 viktprocent prednisolon förblir gynnsamt förutsatt att villkoren för godkännande för försäljning ändras avseende såväl begränsningar, varningar och annan produktinformation som överenskomna riskminimeringsåtgärder, i tillämpliga fall.