



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/531250/2019 Rev.1

Aggiornamento del 31 ottobre 2019:

A seguito della raccomandazione PRAC del 3 ottobre 2019, uno dei titolari di autorizzazione all'immissione in commercio coinvolti nella presente rivalutazione ha chiesto un riesame. Una volta ricevute le motivazioni della richiesta, il PRAC avvierà un riesame, che dovrebbe concludersi nella riunione del PRAC del 13-16 gennaio 2020.

4 ottobre 2019
EMA/531250/2019

Limite di quattro settimane per l'uso di creme ad alto dosaggio di estradiolo

Il Comitato per la Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza dell'EMA (PRAC) ha raccomandato di limitare l'utilizzo di creme ad alto dosaggio di estradiolo, contenenti 100 microgrammi di estradiolo per grammo (0,01%), ad un unico ciclo di trattamento della durata massima di 4 settimane.

Questa misura ha lo scopo di minimizzare il rischio di effetti indesiderati causati dall'estradiolo assorbito a livello sistemico dalle creme applicate all'interno della vagina, usate per trattare i sintomi di atrofia vaginale nelle donne che hanno superato la menopausa.

Il Comitato ha rivalutato i dati disponibili sulla sicurezza e sull'efficacia nella pratica clinica di creme ad alto dosaggio di estradiolo, inclusi i dati sulla quantità di estradiolo nel sangue. Tali dati hanno mostrato che, nelle donne in post menopausa che hanno usato queste creme, i livelli di estradiolo nel sangue sono risultati più alti rispetto ai normali livelli del periodo post-menopausale.

Il Comitato ha concluso che l'assorbimento di estradiolo nel sangue solleva preoccupazione e potrebbe comportare effetti indesiderati simili a quelli osservati con la terapia ormonale sostitutiva (TOS).

Gli effetti indesiderati della TOS assunta per via orale o usata per via transdermica (come cerotti) includono tromboembolismo venoso (formazione di coaguli di sangue nelle vene), ictus, cancro dell'endometrio (cancro del rivestimento dell'utero) e cancro del seno.

In assenza dei dati di sicurezza a lungo termine sulle creme ad alto dosaggio di estradiolo, il PRAC ha raccomandato che tali creme devono essere usate per un unico ciclo di trattamento della durata massima di 4 settimane.

Le informazioni del prodotto per queste creme saranno aggiornate con le nuove raccomandazioni. Un'avvertenza sull'uso del medicinale per un unico ciclo di trattamento della durata massima di 4 settimane sarà inserita sul confezionamento esterno ed interno e le dimensioni del tubo della crema saranno limitate a 25 grammi, per prevenire un uso più lungo di quello raccomandato.

Le raccomandazioni del PRAC saranno ora inviate al Gruppo di Coordinamento per le Procedure di Mutuo Riconoscimento e Decentrate per i medicinali ad uso umano (CMDh)¹ per assumere una decisione in merito alla loro implementazione. Il CMDh è un organo che rappresenta gli Stati membri dell'UE, nonché l'Islanda, il Liechtenstein e la Norvegia.

Informazioni per i pazienti

- Le creme ad alto dosaggio di estradiolo (100 microgrammi/grammo), applicate all'interno della vagina, devono essere usate per un unico ciclo di trattamento della durata massima di 4 settimane. L'uso limitato è stato stabilito poiché l'ormone estradiolo presente in queste creme può essere assorbito a livello del sangue e aumentare il rischio di effetti indesiderati come coaguli di sangue, ictus e alcuni tipi di cancro se tali creme vengono usate per periodi prolungati.
- Non utilizzi creme ad alto dosaggio di estradiolo se lei sta già assumendo la terapia ormonale sostitutiva (TOS).
- Se ha domande sul trattamento, ne discuta con il suo medico o con il suo farmacista.

Informazioni per gli operatori sanitari

- Le creme ad alto dosaggio di estradiolo non devono essere prescritte per un periodo più lungo di un unico ciclo di trattamento della durata massima di 4 settimane per i rischi associati all'esposizione sistemica all'estradiolo.
- I dati di farmacocinetica sulle creme ad alto dosaggio di estradiolo (100 microgrammi/grammo) per uso intravaginale mostrano una sostanziale esposizione sistemica all'estradiolo, con livelli superiori al normale intervallo post-menopausale (fino a cinque volte al di sopra del limite superiore dei livelli sierici di estradiolo postmenopausale di riferimento di 10-20 pg/ml).
- L'esposizione sistemica ad estradiolo potrebbe essere associata ad effetti indesiderati simili a quelli della terapia ormonale sostitutiva orale e transdermica come: iperplasia endometriale/carcinoma, cancro del seno e dell'ovaio ed eventi tromboembolici.
- Le creme ad alto dosaggio di estradiolo non devono essere prescritte con altri medicinali che rientrano nella terapia ormonale sostitutiva.

Maggiori informazioni sul medicinale

Le creme contenenti estradiolo che rientrano in tale revisione contengono 100 microgrammi di estradiolo per grammo di crema.

Queste fanno parte di una tipologia di terapia ormonale sostitutiva per uso topico. Esse contengono l'ormone femminile estradiolo, usato per sostituire l'ormone naturale estradiolo, che diminuisce nell'organismo dopo la menopausa.

Queste creme ad alto dosaggio di estradiolo sono state autorizzate nell'Unione Europea da diversi anni per trattare i sintomi di atrofia vaginale nelle donne in post-menopausa. Esse sono commercializzate in Austria, Bulgaria, Croazia, Repubblica Ceca, Estonia, Germania, Ungheria, Lettonia, Lituania e

¹ Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human

Slovacchia con le seguenti denominazioni: Linoladiol, Linoladiol N, Linoladiol Estradiol, Estradiol Wolff and Montadiol.

Maggiori informazioni sulla procedura

La revisione delle creme ad alto dosaggio di estradiolo (0.01% w/w) è stata avviata l'11/04/2019 su richiesta della Commissione Europea ai sensi dell'articolo 31 della Direttiva 2001/83/EC.

Nel 2014, l'EMA ha completato una revisione sul rischio di assorbimento sistemico con creme ad alto dosaggio di estradiolo e ha raccomandato delle misure per minimizzarlo, incluso il limite di utilizzo delle creme per un massimo di 4 settimane. Tuttavia, nel marzo 2019, la Corte di Giustizia Europea ha parzialmente annullato le conclusioni della revisione per motivi procedurali.

Sebbene la Corte di Giustizia non abbia messo in dubbio le conclusioni scientifiche, l'annullamento parziale ha comportato l'annullamento di alcune delle misure adottate per ridurre al minimo il rischio.

La nuova revisione è stata condotta dal PRAC, il Comitato responsabile della valutazione di problemi di sicurezza per i medicinali ad uso umano, che ha emanato una serie di raccomandazioni.

Considerato che questi medicinali sono tutti autorizzati a livello nazionale, le raccomandazioni del PRAC saranno ora inviate al CMDh, per assumere una decisione sulla loro implementazione. Il CMDh è responsabile della garanzia di standard di sicurezza armonizzati per i medicinali autorizzati tramite procedure nazionali in tutta l'UE, l'Islanda, il Lichtenstein e la Norvegia.