



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/48567/2020  
30. jaanuar 2020

## Suure tugevusega östradioolikreemide 4-nädalase kasutamise piirangu kinnitamine

16. jaanuaril 2020 kinnitas Euroopa Ravimiameti (EMA) ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitus kehtestada 100 µg/g (0,01%) östradiooli sisaldavate suure tugevusega kreemide kasutamisel piiranguks üks raviperiood pikkusega kuni 4 nädalat. See järgnes komitee 2019. a oktoobri soovitus taastlõbivaatamisele, mida nõudis üks suure tugevusega östradioolikreemi turustajaid.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas läbi olemasolevad ohutuse ja efektiivsuse andmed suure tugevusega östradiooli sisaldavate kreemide kohta, mida kasutatakse tupe atroofia sümptomite raviks menopausijärgses eas naistel. Nende kreemide andmed tõendavad, et neid kasutataval menopausijärgses eas naistel oli vere östradioolisisaldus menopausijärgse ea normaaltasemetest suurem. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et östradiooli imendumine vereringesse on probleem ja võib põhjustada sarnaseid kõrvalnähte nagu hormoonasendusravi korral. Suukaudse või transdermaalse (plaastritena) hormoonasendusravi kõrvalnähtud on näiteks veenide trombemboolia (trombide teke veenides), insult, endomeetriumi vähk (emaka limaskestast vähk) ja rinnavähk. Lisaks on suure tugevusega östradioolikreemide pikaajalise kasutamise kohta ohutusandmed piiratud. Sel põhjusel soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee kasutada neid kreeme ainult ühe raviperioodi jooksul, mille pikkus on kuni 4 nädalat.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitas lisada nende kreemide ravimiteabesse uued soovitusel. Hoiatus, et ravimit tohib kasutada ühe raviperioodi jooksul, mille pikkus on kuni 4 nädalat, lisatakse välis- ja sisepakendile ning tuubi suuruseks piiratakse 25 g, et ennetada soovitatavast pikemat kasutamist.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitus kiitis üksmeelselt heaks inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm<sup>1</sup> ning see rakendatakse riiklikul tasandil.

### Patsientide teave

- Vaginaalset (tuppe manustatavat) suure tugevusega östradioolikreemi (100 µg/g) tohib kasutada ainult ühe raviperioodi jooksul, mille pikkus on kuni 4 nädalat, sest hormoon östradiool võib nendest kreemidest imenduda vereringesse ja suurendada kõrvalnähte riski.

<sup>1</sup> Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (CMDh)



- Ärge kasutage suure tugevusega östradiolikreemi, kui te saate juba muud hormoonasendusravimit.
- Kui teil on raviga seoses küsimusi, rääkige oma arsti või apteekriga.

### **Tervishoiutöötajate teave**

- Suure tugevusega östradiolikreeme (100 µg/g) ei tohi määrata kauemaks kui üheks 4-nädalaseks raviperioodiks riskide tõttu, mis kaasnevad östradioli süsteemse ekspositsiooniga.
- Suure tugevusega östradioli vaginaalsete kreemide farmakokineetika andmed tõendavad, et süsteemne kokkupuude östradioliga ületab menopausijärgse ea normaalvahemiku (kuni 5 korda suurem kui östradioli menopausijärgse ea seerumikontsentratsiooni ülapiir 10–20 pg/ml).
- Östradioli süsteemset ekspositsiooni võib seostada kõrvalnähtudega, mis sarnanevad suukaudsete ja transdermaalsete hormoonasendusravimite kõrvaltoimetega, näiteks endomeetriumi hüperplaasia/kartsinoom, rinna- ja munasarjavähk ning trombemboolilised sündmused.
- Suure tugevusega östradiolikreeme ei tohi määrata koos teiste hormoonasendusravimitega.

---

### **Ravimite lisateave**

Selle läbivaatamismenetluse östradioli sisaldavad kreemid sisaldavad 100 mikrogrammi östradioli grammi kreemi kohta (µg/g).

See toimib teatud liiki toopilise hormoonasendusravina: need ravimid sisaldavad naishormooni östradioli, millega asendatakse looduslikku östradioli, mille sisaldus väheneb organismis pärast menopausi. Suure tugevusega östradiolikreemidel on olnud ELis müügiluba tupe atroofia sümptomite raviks menopausijärgses eas naistel aastaid. Neid ravimeid turustatakse Austrias, Bulgaarias, Eestis, Horvaatias, Leedus, Lätis, Saksamaal, Slovakkias, Tšehhi Vabariigis ja Ungaris järgmiste kaubanduslike nimetuste all: Linoladiol, Linoladiol N, Linoladiol Estradiol, Estradiol Wolff ja Montadiol.

### **Menetluse lisateave**

Suure tugevusega östradioli sisaldavate kreemide (0,01%) ravimiteabe läbivaatamine algas 11. aprillil 2019 Euroopa Komisjoni nõudel [direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31](#) kohaselt.

2014. aastal valmis EMA suure tugevusega östradiolikreemide süsteemse imendumise riski ülevaade ja EMA soovitas riskivähendusmeetmeid, sealhulgas piirata kreemide kasutamise pikkust kuni 4 nädalani. Euroopa Liidu Kohus tühistas märtsis 2019 läbivaatamise järeldused osaliselt, menetluslikel põhjustel. Kuigi kohus ei vaidlustanud teaduslikke järeldusi, tähendas osaline tühistamine, et mõni riskivähendusmeede muutus kehtetuks.

Läbivaatamise korraldas alguses inimravimite ohutusprobleemide hindamise eest vastutav ravimiohutuse riskihindamise komitee, kes tegi mitu soovitusi. Pärast ühe müügiloa hoidja taotletud taasläbivaatamist kinnitas ravimiohutuse riskihindamise komitee oma järeldusi.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel saadeti inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühmale, kes kiitis need üksmeelselt heaks 30. jaanuaril 2020. Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm

on Euroopa Liidu liikmesriike ning Islandit, Liechtensteini ja Norrat esindav organ, kes vastutab riiklike menetluste kaudu müügiloo saanud ravimite ühtlustatud ohutusstandardite tagamise eest.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusi hakkavad nüüd rakendama ELi liikmesriigid, Island, Liechtenstein ja Norra.