



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

17 gennaio 2020  
EMA/20248/2020

## Il PRAC conferma il 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 confermato la raccomandazione di limitare l'uso di creme ad alto dosaggio, contenenti 100 microgrammi di estradiolo per grammo (0,01%), ad un unico ciclo di trattamento della durata massima di 4 settimane. Ciò fa seguito ad un riesame della raccomandazione di ottobre 2019 che è stata richiesta da una delle aziende che commercializzano creme a base di estradiolo ad alto dosaggio.

Il PRAC ha revisionato i dati disponibili sulla sicurezza e sull'efficacia delle creme contenenti un alto dosaggio di estradiolo usate per trattare i sintomi dell'atrofia vaginale in donne che hanno superato la menopausa. I dati su queste creme mostrano che nelle donne in post menopausa che usano tali creme, i livelli di estradiolo nel sangue si sono rilevati più alti dei livelli normali per il periodo post menopausale. Il PRAC 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.

Inoltre, ci sono dati di sicurezza limitati sull'uso a lungo termine di creme ad alto dosaggio di estradiolo. Per tali ragioni, il PRAC ha raccomandato che queste creme devono essere usate solo per un unico ciclo di trattamento della durata massima di 4 settimane.

Il PRAC raccomanda che le informazioni del prodotto per queste creme siano aggiornate con le nuove raccomandazioni. Un'avvertenza che indichi che il medicinale debba essere utilizzato per un unico ciclo di trattamento della durata massima di 4 settimane sarà inserita nel confezionamento esterno ed interno e il contenuto del tubetto di crema sarà limitato 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)<sup>1</sup> 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.

---

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



### **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.
- 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 un'esposizione sistemica all'estradiolo, con livelli superiori a quelli previsti nell'intervallo di valori normale nel post-menopausa (fino a cinque volte al di sopra del limite superiore dei livelli di riferimento sierici per l'estradiolo pos tmenopausale pari a 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/carcinoma endometriale, 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. In Italia non sono autorizzate creme contenenti estradiolo indicate per l'uso nell'atrofia vaginale in donne in post menopausa. Esse sono commercializzate in Austria, Bulgaria, Croazia, Repubblica Ceca, Estonia, Germania, Ungheria, Lettonia, Lituania e 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 stessa 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.

L'attuale 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. In seguito al riesame, richiesto da uno dei titolari all'immissione in commercio di tali creme, il PRAC ha successivamente confermato le sue conclusioni sulle creme ad alto dosaggio di estradiolo.

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.