

## **Anexo I**

**Lista das denominações, formas farmacêuticas, dosagens, vias de administração dos medicamentos, Titulares das Autorizações de Introdução no Mercado nos Estados-Membros**

**Produtos contendo estradiol 0.01% w/w para uso tópico**

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>DCI</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Áustria	Pharmazeutische Fabrik Montavit GesmbH Salzbergstraße 96 6067 Absam Austria	estradiol	Linoladiol Estradiol - Emulsion	10mg/100g (0.01%)	Emulsão vaginal	Uso cutâneo, uso vaginal
Áustria	Pharmazeutische Fabrik Montavit GesmbH Salzbergstraße 96 6067 Absam Austria	estradiol	Montadiol 0,01 % Creme	10mg/100g (0.01%)	Creme	Uso cutâneo, uso vaginal
Bulgária	Dr. August Wolff GmbH&Co. KG Arzneimittel Sudbrackstrasse 56 33611 Bielefeld Germany	estradiol	Linoladiol N	10mg/100g (0.01%)	Creme	Uso cutâneo, uso vaginal
República Checa	Dr. August Wolff GmbH&Co. KG Arzneimittel Sudbrackstrasse 56 33611 Bielefeld Germany	estradiol	Linoladiol N	10.33mg/100g (10mg/100g; 0.01%)	Creme	Uso cutâneo, uso vaginal
Estónia	Dr. August Wolff GmbH&Co. KG Arzneimittel Sudbrackstrasse 56 33611 Bielefeld Germany	estradiol	Linoladiol N	10mg/100g (0.01%)	Creme	Uso cutâneo, uso vaginal

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>DCI</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Alemanha	Dr. August Wolff GmbH&Co. KG Arzneimittel Sudbrackstrasse 56 33611 Bielefeld Germany	estradiol	Linoladiol N	10mg/100g (0.01%)	Creme	Uso tópico
Hungria	Dr. August Wolff GmbH&Co. KG Arzneimittel Sudbrackstrasse 56 33611 Bielefeld Germany	estradiol	Linoladiol 0.1 mg/g gél	0.1mg/g	Creme	Uso cutâneo, uso vaginal
Letónia	Dr. August Wolff GmbH&Co. KG Arzneimittel Sudbrackstrasse 56 33611 Bielefeld Germany	estradiol	Linoladiol N 0,1 mg/g vaginal cream	10mg/100g (0.01%)	Creme vaginal	Uso vaginal, uso tópico
Lituânia	Dr. August Wolff GmbH&Co. KG Arzneimittel Sudbrackstrasse 56 33611 Bielefeld Germany	estradiol	Linoladiol N	10mg/100g (0.01%)	Creme	Uso cutâneo, uso vaginal
Eslováquia	Dr. August Wolff GmbH&Co. KG Arzneimittel Sudbrackstrasse 56 33611 Bielefeld Germany	estradiol	Linoladiol N	10mg/100g (0.01%)	Creme	Uso cutâneo

**Produtos contendo 0.005% w/w estradiol e 0.4% w/w prednisolona para uso tópico**

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>DCI</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Estónia	Dr. August Wolff GmbH&Co. KG Arzneimittel Sudbrackstrasse 56 33611 Bielefeld Germany	estradiol prednisolona	Linoladiol HN	0.05mg/g 4mg/g	Creme	Uso cutâneo
Alemanha	Dr. August Wolff GmbH&Co. KG Arzneimittel Sudbrackstrasse 56 33611 Bielefeld Germany	estradiol prednisolona	Linoladiol HN	0.005g/100g (0.005%)	Creme	Uso tópico
Letónia	Dr. August Wolff GmbH&Co. KG Arzneimittel Sudbrackstrasse 56 33611 Bielefeld Germany	estradiol prednisolona	Linoladiol-HN 0,05 mg/4 mg/g cream	0.05mg/g 4 mg/g	Creme	Uso cutâneo
Lituânia	Dr. August Wolff GmbH&Co. KG Arzneimittel Sudbrackstrasse 56 33611 Bielefeld Germany	estradiol prednisolona	Linoladiol HN	0.05mg/g 4 mg/g	Creme	Uso cutâneo

## **Anexo II**

### **Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado**

## Conclusões científicas

### Resumo da avaliação científica dos medicamentos contendo doses elevadas de estradiol para utilização tópica

Em maio de 2012, a Alemanha (BfArM) solicitou a avaliação do perfil benefício-risco global dos medicamentos contendo concentrações elevadas de estradiol (E2) indicados para utilização tópica para o tratamento de atrofia vaginal (a nível intravaginal e na pele da vulva e vagina). A Alemanha mostrava-se preocupada com o facto de estes medicamentos contendo estradiol indicados apenas para uso local apresentarem uma concentração elevada no sangue na sequência da aplicação, fenómeno somente observado com os medicamentos autorizados para utilização sistémica.

Neste procedimento, procedeu-se à avaliação de dois grupos de medicamentos, representados pelo Linoladiol N (creme, estradiol a 0,01% p/p) e pelo Linoladiol HN (creme, estradiol a 0,005% p/p e prednisolona a 0,4% p/p). O Linoladiol N e o Linoladiol HN estão aprovados, por meio de procedimentos nacionais, em diferentes Estados-Membros.

#### **Medicamentos contendo estradiol a 0,01 % p/p para utilização tópica (Linoladiol N)**

O CHMP teve em conta todos os dados disponíveis relativos à farmacocinética (FC), determinação da dose e eficácia, e segurança (incluindo segurança no endométrio) dos medicamentos para administração intravaginal e/ou administração na pele da vulva contendo estradiol, bem como os riscos devidamente conhecidos da terapêutica hormonal de substituição (THS) sistémica na indicação terapêutica aprovada.

Os principais estudos que suportam a aplicação intravaginal são os estudos SCO 5109 e SCO 5174.

O estudo SCO 5109 - exploratório, centro único e de um período para investigação do estradiol - foi realizado com o propósito de determinar a biodisponibilidade do estradiol do Linoladiol N em 16 mulheres pós-menopáusicas saudáveis com idades compreendidas entre 45 e 70 anos. O objetivo principal deste estudo foi a estimativa da extensão da exposição ao estradiol após a aplicação da formulação experimental Linoladiol N.

As principais variáveis foram a  $AUC_{0-36}$  e a  $C_{\delta_{max}}$  de estradiol, ou seja, a extensão da exposição foi estimada como a área sob a curva da concentração de estradiol ajustada na linha de base e a concentração plasmática máxima de estradiol ajustada na linha de base.

O valor *médio* da  $AUC_{0-36}$  (1285,2 pg/ml·h) e da  $C_{max}$  (103,5 pg/ml) aponta para a exposição sistémica ao estradiol com o creme intravaginal. As concentrações séricas de estradiol foram determinadas com os seguintes resultados principais:  $AUC_{0-36}$  900,8 pg/ml h ajustada na linha de base e  $C_{\delta_{max}}$  92,2 pg/ml ajustada na linha de base. A  $C_{\delta_{max}}$  média ajustada (92,2 pg/ml) ascendeu a 89% da  $C_{max}$  total. A concentração de pico do estradiol foi alcançada 6 horas após a aplicação (mediana). Trinta e seis horas após a aplicação, as concentrações de estradiol tinham regressado à concentração da linha de base pré-dose na maioria das participantes. A concentração sérica média de estradiol na linha de base correspondeu a 11,3 pg/ml. A concentração sérica média de estradiol às 36 h, que é o último ponto temporal no qual as amostras de sangue foram colhidas, correspondeu a 10,7 pg/ml.

No estudo SCO 5174 - aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, com grupos paralelos e pós-autorização que analisou a eficácia e segurança do Linoladiol N no tratamento de 48 mulheres pós-menopáusicas com atrofia vaginal - o parâmetro de teste principal foi o índice de maturação vaginal (IMV). Os parâmetros de teste secundários incluíram sintomas de atrofia vaginal e pH vaginal. Relativamente ao IMV, o Linoladiol N foi significativamente superior, em termos estatísticos, ao

placebo (IMV médio no grupo do Linoladiol N: na linha de base, 24,47%, no dia 31, 64,23%; grupo do placebo: linha de base, 32,01%, dia 31 37,17%).

Neste estudo, as concentrações médias de estradiol sérico na linha de base e no dia 31 (ou seja, cerca de 36 h após a administração da medicação do estudo no dia 29) corresponderam a 6,4 pg/ml e 15,1 pg/ml, respetivamente, no grupo do Linoladiol N, e 4,4 pg/ml e 6,2 pg/ml, respetivamente, no grupo do placebo.

Não foram submetidos estudos relativos à utilização por via cutânea do Linoladiol N na área genital externa.

O CHMP constatou que os dados farmacocinéticos demonstram que o estradiol é absorvido após a aplicação vaginal do Linoladiol N. São de esperar efeitos sistémicos, na medida em que os níveis de estradiol aumentam acima dos níveis pós-menopáusicos, os quais variam entre 10 e 20 pg/ml.<sup>1</sup>

Os níveis sistémicos de estradiol nestes dois estudos geraram preocupações. Com base no estudo SCO 5109, concluiu-se que se observam níveis séricos de estradiol duas vezes por semana semelhantes aos que se obtêm com a terapia de substituição hormonal (TSH) sistémica. Além disso, no estudo SCO 5174, observou-se que as concentrações séricas de estradiol não voltaram aos níveis da linha de base cerca de 36 h após a administração do Linoladiol N.

Procedeu-se à comparação dos dados farmacocinéticos com outros medicamentos de aplicação local. O CHMP constatou que a dose de manutenção recomendada para o Linoladiol N é cerca de 8 vezes mais elevada do que a dose de manutenção do estradiol comprimidos vaginais 25 mcg e do estradiol anel vaginal e 20 vezes mais elevada do que a dose de manutenção do estradiol comprimidos vaginais 10 mcg.

O CHMP concordou com o titular da AIM de que, não apenas a dose, mas também a absorção e as concentrações sistémicas do estradiol administrado por via tópica são interessantes. Realizou-se uma análise histórica dos dados farmacocinéticos do estradiol após a aplicação vaginal em diversos estudos publicados. Dos três comparadores (comprimidos vaginais 10 e 25 mcg e anel vaginal) abordados, o estradiol comprimidos vaginais 25 mcg está associado à exposição sistémica mais elevada ao estradiol, e foi comparado com o Linoladiol N. Com base nos estudos da autoria de Notelovitz (2002) e Nilsson e Heimer (1992), após uma dose única de estradiol comprimidos vaginais 25 mcg, a  $C_{max}$  sem correção na linha de base correspondeu a 206 pmol/l, ao passo que a  $C_{média}$  sem correção na linha de base durante as primeiras 24 h correspondeu a 86 pmol/l. Em comparação, após uma dose única de Linoladiol N, a  $C_{max}$  sem correção na linha de base correspondeu a 393 pmol/l e a  $C_{média}$  sem correção na linha de base durante as primeiras 24 h correspondeu a 178 pmol/l (Lauritzen, 1992; Göres, 1995 e Mazur, 2003).

Considerando os valores corrigidos na linha de base, a  $C_{max}$  e a  $C_{média}$  no intervalo de 24 h após a administração do medicamento corresponderam a 175 pmol/l e a 55 pmol/l, respetivamente, em relação ao estradiol comprimidos vaginais 25 mcg, e 331 pmol/l e 120 pmol/l, respetivamente, em relação ao Linoladiol N.

Apesar de eventuais limitações das comparações históricas com outros medicamentos de aplicação local, concluiu-se que a exposição ao estradiol após a administração do Linoladiol N é consideravelmente mais elevada do que após a administração de outros medicamentos com uma dosagem inferior de estradiol para terapêutica intravaginal tópica. A exposição semanal é mais elevada com o Linoladiol N do que com outros medicamentos, o que gera preocupações de segurança, sobretudo considerando o potencial para a exposição sistémica de longa duração na prática clínica

---

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

diária. Não foi estudada a farmacocinética do regime posológico do Linoladiol N administrado na pele da vulva e, por conseguinte, o CHMP considerou que a indicação deve ser restrita apenas ao tratamento vaginal (e não na pele da vulva) após a falha de um tratamento com uma dose inferior de estrogénio, e a duração do tratamento limitada a quatro semanas. A secção dedicada à posologia deve refletir informações claras.

O CHMP constatou que os dados disponíveis relativos à segurança do Linoladiol são limitados, além de não existir qualquer avaliação prospetiva da segurança, sobretudo segurança no endométrio. Em termos de dados de farmacovigilância, foi notificado um total de 11 casos, incluindo notificações espontâneas e casos da literatura. Contudo, devido tanto ao número reduzido do total de casos notificados para o Linoladiol N como aos casos confundidores com notificações de acontecimentos relativos ao endométrio, não foi possível chegar a quaisquer conclusões relativamente à segurança no endométrio com base nos dados pós-comercialização no mercado. Além das preocupações relativas à segurança no endométrio, os riscos conhecidos ligados aos medicamentos contendo estrogénio sistémico para a THS são cancro da mama, cancro dos ovários, tromboembolismo venoso e AVC isquémico. Por conseguinte, o CHMP considerou que, com base nos potenciais riscos associados a todos os tratamentos com THS, as informações relativas à supervisão e as advertências adequadas (sobre, por exemplo, hiperplasia e carcinoma do endométrio e cancro da mama e dos ovários) tinham de estar refletidas na secção adequada da Informação do Medicamento.

Além disso, a restrição a um uso durante 4 semanas destes medicamentos é justificada pelos dados clínicos atualmente disponíveis. Contudo, devido à inexistência de notificações específicas de segurança e à conhecida falta de sensibilidade das notificações espontâneas, apenas são de esperar os riscos devidamente conhecidos da THS sistémica. Além de limitar a duração do tratamento, a restrição da indicação apenas à utilização intravaginal (e não na pele de vulva) após a falha de um tratamento com um nível de estrogénio inferior refletirá melhor os dados científicos e clínicos disponíveis e os conhecimentos clínicos atuais sobre a utilização dos medicamentos contendo estradiol administrados por via tópica e o Linoladiol N.

#### **Medicamentos contendo estradiol a 0,005% p/p/prednisolona a 0,4% p/p para utilização tópica (Linoladiol HN)**

O CHMP teve também em linha de conta os dados disponíveis para o Linoladiol HN, limitados essencialmente aos dados pós-comercialização no mercado. Não foram submetidos estudos clínicos destinados a avaliar a FC/absorção do estradiol e da prednisolona, estudos de determinação da dose e estudos relativos à eficácia do Linoladiol HN nas indicações terapêuticas aprovadas.

O Linoladiol HN contém estradiol e prednisolona, sendo de esperar um efeito anti-inflamatório da prednisolona na pele inflamada. Adicionalmente, devido ao teor do corticosteroide prednisolona, a utilização do Linoladiol HN é recomendada apenas para uma terapêutica de curta duração (até quatro semanas). O CHMP considerou que o Linoladiol HN pode continuar a ser utilizado no tratamento externo inicial de curta duração de doenças cutâneas agudas, ligeiras, inflamatórias, com ardor e comichão da região genital externa feminina, para as quais os corticosteroides de ação fraca e o estradiol de dose baixa são indicados. Além disso, deve ser adicionada a referência clara à população de doentes (mulheres pós-menopáusicas) à qual se destina o tratamento. Além disso, o CHMP considerou que a duração máxima do tratamento deve continuar a ser restringida a quatro semanas, e que a secção dedicada à posologia deve refletir informações claras de que um tratamento superior a quatro semanas não é aconselhável.

Relativamente à utilização do Linoladiol HN para o tratamento de *lichen sclerosus genitalis*, o CHMP constatou que, de acordo com os conhecimentos clínicos atuais relativos ao tratamento desta doença,



o estradiol não é uma opção de tratamento. Por conseguinte, o CHMP recomendou a eliminação desta indicação da Informação do Medicamento.

Além disso, ainda que o Linoladiol HN contenha uma concentração inferior (metade) de estrogénio em relação ao Linoladiol N, o CHMP considerou que a Informação do Medicamento deve ainda assim refletir advertências adequadas relativamente aos riscos da terapêutica hormonal de substituição. Prevê-se monitorização clínica e devem ser tomadas precauções em, por exemplo, doentes com antecedentes de tumores malignos dependentes do estrogénio ou tumores do útero. É necessária vigilância para a deteção de possíveis efeitos secundários sistémicos e atrofia cutânea. Não se recomenda uma utilização prolongada, e os efeitos indesejáveis refletiram irritação cutânea, hipersensibilidade e *spotting*. Também se refletiram na Informação do Medicamento esclarecimentos quanto à natureza da substância ativa - o estradiol - como o estrogénio mais potente e o potencial efeito na pele, bem como informações genéticas, em consonância com os conhecimentos científicos atuais.

### **Perfil benefício-risco global**

O Comité concluiu que o perfil benefício-risco dos medicamentos contendo estradiol a 0,01% p/p para o tratamento externo de curta duração da atrofia vaginal em doentes pós-menopáusicas quando pelo menos um tratamento com estrogénio tópico falhou continua a ser positivo, sujeito às restrições, advertências e alterações na Informação do Medicamento acordadas.

O Comité concluiu que o perfil benefício-risco de medicamentos contendo estradiol a 0,005% p/p, prednisolona a 0,4% p/p para utilização tópica para o tratamento externo inicial de curta duração de doenças cutâneas agudas, ligeiras, inflamatórias, com ardor e comichão da região genital externa feminina, para as quais os corticosteroides de ação fraca e o estradiol de dose baixa são indicados, continua a ser positiva, sujeita às restrições, advertências e alterações na Informação do Medicamento acordadas.

### **Procedimento de reexame**

No seguimento da adoção do parecer e das recomendações do CHMP durante a reunião do CHMP de dezembro de 2013, foi recebido da parte de um titular da AIM um único pedido de reexame relativo ao medicamento Linoladiol N.

O titular da AIM concordou em limitar a duração máxima do tratamento a quatro semanas e a restringir a via de administração à administração intravaginal apenas, respondendo às preocupações relativas aos dados da exposição de longa duração e à falta de dados de estudo no que se refere ao tratamento da pele da vulva.

Existiam dois pontos científicos principais de divergência com o parecer do CHMP abordados nos fundamentos para o reexame do titular da AIM.

Em primeiro lugar, o titular da AIM discordou com a restrição de indicação recomendada para o Linoladiol N de «*Tratamento de atrofia vaginal causada por deficiência de estrogénio em mulheres pós-menopáusicas quando pelo menos um tratamento com uma dose inferior de estrogénio tópico falhou*». O titular da AIM mostrou-se a favor da indicação inicial de «*Tratamento de atrofia vaginal causada por deficiência de estrogénio em mulheres pós-menopáusicas*».

Em segundo lugar, o titular da AIM mostrou estar em desacordo com a avaliação do CHMP do perfil global do medicamento Linoladiol N. Para ele, o perfil farmacocinético, a exposição sistémica e os riscos potenciais não devem ser avaliados relativamente à THS sistémica, e a utilização tópica do

Linoladiol N não pode ser comparada com o tratamento sistémico com THS. Por conseguinte, discordou com algumas das alterações propostas pelo CHMP para implementação na Informação do Medicamento.

São apresentadas de seguida as conclusões do CHMP relativamente a estes pontos abordados nos fundamentos do titular da AIM.

O CHMP procedeu à realização de uma nova avaliação dos dados de eficácia disponíveis na indicação em questão. Mais especificamente, o CHMP reavaliou os dados farmacocinéticos disponíveis, bem como a comparação com o tratamento existente, em consulta com as normas orientadoras internacionais.

Os documentos relativos às normas orientadoras clínicas<sup>2,3</sup> propõem a utilização de estrogénios tópicos após a falta/inadequação de resposta a lubrificantes/hidratantes vaginais não hormonais, e outras intervenções não hormonais. Os medicamentos com doses elevadas de estradiol, como o Linoladiol N, não são especificamente tidos em conta nestas recomendações. Os autores afirmam que, nas mulheres pós-menopáusicas que notificam sintomas vaginais como única queixa, esses sintomas podem ser controlados de forma segura e eficaz com a terapia de estrogénio de dose baixa, o que reduz os riscos associados à terapêutica hormonal de substituição sistémica de longa duração.

Em termos dos dados farmacocinéticos, os níveis sistémicos de estradiol têm interesse devido às preocupações de segurança devidamente conhecidas. Durante o procedimento de consulta, procedeu-se a uma comparação dos dados farmacocinéticos disponíveis sobre o Linoladiol N com outros medicamentos de aplicação local. Nesta comparação, foram incluídos três outros medicamentos aplicados por via intravaginal: Comprimidos vaginais de 10 mcg e 25 mcg e anel vaginal de 2 mg. Com base na comparação fornecida dos valores de  $C_{max}$  e  $C_{média}$  para o Linoladiol N, a exposição sistémica ao estradiol em estado estacionário (duas vezes por semana) parece ser cerca de 2,5 a 3 vezes mais elevada em comparação com os comprimidos de 10 mcg, e cerca de 25% mais elevada para o Linoladiol N creme do que para os comprimidos de 25 mcg. Apesar de quaisquer limitações relacionadas com as comparações históricas, é possível concluir que a exposição sistémica ao estradiol observada com o Linoladiol N é mais elevada do que as que se observam com outros medicamentos contendo estradiol destinados a uma utilização vaginal tópica. Os níveis sistémicos observados para este medicamento com uma administração duas vezes por semana são comparáveis aos observados para medicamentos no intervalo médio da dosagem de estradiol. Atualmente, não se sabe se a administração duas vezes por semana (com uma exposição sistémica elevada ao estrogénio duas vezes por semana) se traduz num risco inferior ao da administração diária, o que representa uma preocupação importante.

Os dados farmacocinéticos disponíveis demonstram que o estradiol é sistemicamente absorvido após a aplicação intravaginal do Linoladiol N. Os dados FC do estudo SCO 5174 indicam que as concentrações de estradiol decorridas 6h da administração ( $C_{max}$  de 92,2 pg/ml) atingem um pico substancialmente acima dos níveis pós-menopáusicos recomendados, sem voltarem aos níveis da linha de base 36h após a administração (refletindo provavelmente concentrações mínimas). Foram também observadas reduções nos níveis de FHS e LH, o que reflete ainda a existência de exposição sistémica relevante.

Considerando que a exposição sistémica observada para o Linoladiol N é significativamente mais elevada do que as exposições notificadas para outros medicamentos contendo estradiol disponíveis para utilização intravaginal, a restrição da duração do tratamento a quatro semanas é considerada uma medida de minimização de risco adequada, tendo em conta as preocupações de segurança existentes e nas incertezas que rodeiam a exposição sistémica ao estradiol relacionadas com este medicamento na população-alvo de mulheres pós-menopáusicas.

---

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

A exposição sistémica não é nem necessária nem aconselhada para terapêutica tópica e gera preocupações de segurança reconhecidas no que se refere à THS sistémica. De um ponto de vista de segurança, com base na dose mais alta e na exposição sistémica substancial ao estradiol, este medicamento é mais comparável aos medicamentos destinados à THS sistémica. Uma vez que a atrofia vaginal em mulheres pós-menopáusicas devido a deficiência em estrogénio é uma doença crónica, prevê-se uma recorrência dos sinais e sintomas quando a terapia de estrogénio tópica for retirada. Não se pode excluir um aumento do risco relacionado com o estrogénio com a utilização recorrente deste medicamento. Por este motivo, o CHMP recomendou a restrição da utilização destes medicamentos apenas a 4 semanas (utilização não repetida) e aconselhou que, no caso do ressurgimento dos sintomas de atrofia vaginal, devem ser consideradas terapias alternativas não hormonais ou com medicamentos de utilização tópica contendo doses baixas de estradiol.

O Comité aceitou o argumento do titular da AIM de que, embora as atuais normas orientadoras clínicas façam a distinção entre os tratamentos de estrogénio de utilização sistémica e tópica, e os tratamentos tópicos sejam claramente recomendados para esta doença, as referidas normas não recomendam uma classificação dos diferentes tratamentos tópicos. Assim, uma indicação de segunda linha tal como proposta no parecer inicial do CHMP, ou seja, a utilização de Linoladiol N após a falha do tratamento com estradiol tópico de dose baixa, ainda que prevista, não é explicitamente declarada nas normas orientadoras internacionais. Por conseguinte, o Comité concordou que a indicação poderia ser «*Tratamento de atrofia vaginal causada por deficiência de estrogénio em mulheres pós-menopáusicas*», segundo os fundamentos apresentados pelo titular da AIM, desde que seja implementada uma restrição relativa à duração de utilização destes medicamentos apenas a 4 semanas (utilização não repetida), conforme indicado acima.

Para aplicar esta duração de utilização curta, o CHMP solicitou a retirada dos tamanhos de embalagem de 100 g em todos os Estados-Membros da UE onde os medicamentos estão autorizados, dado que, segundo as novas recomendações para a duração de utilização, este tamanho de embalagem grande de creme é considerado redundante. Além disso para a minimização adicional de eventuais riscos de segurança potenciais, foi solicitado aos titulares das AIM que apresentassem um plano detalhado, incluindo prazos curtos e precisos relativamente à adaptação do tamanho de embalagem mais pequeno (25 g) de modo a ser possível adicionar um aplicador na embalagem e à retirada dos tamanhos de embalagem de 35 g e 50 g, em todos os Estados-Membros da UE onde estão, atualmente, autorizados.

#### Avaliação benefício-risco global

As atuais normas orientadoras de tratamento para a atrofia vaginal recomendam a utilização de estrogénios vaginais locais de dose baixa, juntamente com lubrificantes ou hidratantes não hormonais. Demonstrou-se que a terapêutica vaginal com estrogénio proporciona melhoria dos sinais e sintomas da atrofia vaginal. Com base na totalidade dos dados disponíveis até à data relativamente à segurança e eficácia de medicamentos contendo estradiol a 0,01% p/p, o CHMP confirmou que o perfil benefício-risco continua a ser favorável, sujeito às restrições, advertências, alterações na Informação do Medicamento e medidas de minimização dos riscos acordadas.

### **Fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado**

Considerando que

- O Comité teve em conta o procedimento nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE dos medicamentos contendo estradiol a 0,01% p/p para utilização tópica, bem como dos

medicamentos de associação de dose fixa contendo estradiol a 0,005 % p/p e prednisolona a 0,4 % p/p para utilização tópica;

- O Comité reviu todos os dados disponíveis derivados de estudos clínicos, estudos farmacoepidemiológicos, literatura publicada, experiência pós-comercialização no mercado, incluindo respostas submetidas pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado (titulares das AIM) por escrito e fornecidas nas explicações orais, sobre a eficácia e a segurança destes medicamentos para utilização tópica;
- No caso dos medicamentos contendo estradiol a 0,01% p/p para utilização tópica, o Comité considerou que, tendo em conta os dados atualmente disponíveis, o perfil benefício-risco é favorável na indicação atualmente autorizada, sujeito às restrições, advertências e outras alterações na Informação do Medicamento, bem como a medidas adicionais de minimização dos riscos acordadas. Mais especificamente, o tratamento aplica-se à atrofia vaginal nas mulheres pós-menopáusicas, a duração do tratamento deve ser limitada a quatro semanas e o medicamento destina-se apenas a uma administração intravaginal. Além disso, as contraindicações e as advertências foram atualizadas de modo a tomarem em linha de conta as normas orientadoras internacionais e os conhecimentos clínicos atuais sobre a segurança da THS sistémica, sobretudo no que se refere ao tromboembolismo e ao cancro da mama e do endométrio, e também a falta conhecida de sensibilidade das notificações espontâneas de acontecimentos adversos;
- Para garantir que os medicamentos contendo estradiol a 0,01% p/p para utilização tópica não são utilizados por períodos de tempo superiores a 4 semanas, o Comité impôs a retirada do tamanho de embalagem de 100 g em todos os Estados-Membros da UE onde os medicamentos estão autorizados. Além disso, foi solicitado aos titulares das AIM que fornecessem um plano detalhado, incluindo prazos curtos e precisos relativamente à adaptação do tamanho de embalagem mais pequeno (25 g) e à retirada dos tamanhos de embalagem de 35 g e 50 g, em todos os Estados-Membros da UE onde estão, atualmente, autorizados;
- No caso dos medicamentos contendo estradiol a 0,005 % p/p com prednisolona a 0,4 % p/p para utilização tópica, o Comité considerou que, tendo em conta os dados de segurança atualmente disponíveis, estes medicamentos devem ser utilizados para o tratamento inicial externo de curta duração de doenças cutâneas agudas, ligeiras e inflamatórias da região genital externa feminina em mulheres pós-menopáusicas, para as quais os corticosteroides de ação fraca e o estradiol são indicados. Foram propostas restrições, advertências e outras alterações na Informação do Medicamento que reflitam os conhecimentos clínicos atuais sobre a segurança da THS sistémica, sobretudo no que se refere ao tromboembolismo e ao cancro da mama e do endométrio;
- O Comité considera que o benefício não é superior ao risco na indicação de *lichen sclerosus genitalis* para os medicamentos contendo estradiol a 0,005 % p/p com prednisolona a 0,4 % p/p, em consonância com os conhecimentos científicos atuais e, por conseguinte, esta indicação deve ser eliminada.

Por conseguinte, o Comité concluiu que o perfil benefício-risco dos medicamentos contendo estradiol a 0,01% p/p para utilização tópica, bem como dos medicamentos contendo estradiol a 0,005 % p/p estradiol e prednisolona a 0,4 % p/p para utilização tópica, continua a ser favorável, sujeito às alterações dos termos da Autorização de Introdução no Mercado consistindo em restrições, advertências e outras alterações na Informação do Medicamento, bem como medidas de minimização dos riscos acordadas, conforme aplicável.

### **Anexo III**

#### **Alterações nas secções relevantes dos Resumo das Características do Medicamento e dos folhetos informativos**

Nota:

As alterações nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento e Folheto Informativo são decorrentes do procedimento de arbitragem.

A informação do medicamento pode ser subsequentemente atualizada pelas autoridades competentes do Estado-Membro, em articulação com o Estado-Membro de Referência, conforme adequado, de acordo com os procedimentos estabelecidos no Capítulo 4 do Título III da Diretiva 2001/83/CE.

## **Parte A. - Medicamentos contendo estradiol a 0,01% p/p para utilização tópica (segundo o Anexo I)**

*[A informação do medicamento existente é alterada (inserção, substituição ou supressão do texto conforme adequado) de modo a refletir o texto acordado, conforme apresentado abaixo]*

### **I Resumo das Características do Medicamento**

#### **Secção 4.1 - Indicações terapêuticas**

*[O texto da indicação deve ser suprimido e substituído pelo texto seguinte]*

Tratamento de atrofia vaginal devida a insuficiência de estrogénio em mulheres pós-menopáusicas.

#### **Secção 4.2 Posologia e modo de administração**

*[O texto que se segue é inserido para substituir o texto existente nesta secção]*

Para início e continuação do tratamento dos sintomas pós-menopáusicos, deve ser utilizada a menor dose eficaz durante o menor período de tempo (ver também Secção 4.4).

Via de administração: creme para uso vaginal

[nome de fantasia] deve ser aplicado com um aplicador.

Um aplicador-dose cheio (= 2 g de creme) antes do deitar. Na primeira semana de tratamento, [nome de fantasia] deve ser aplicado em dias alternados, ou seja, com intervalos de 48 horas e, posteriormente, duas vezes por semana (dose de manutenção). O aplicador deve ser limpo com água quente após cada utilização.

O tratamento pode ser iniciado em qualquer dia que seja conveniente.

A duração máxima do tratamento é de 4 semanas.

Desconhece-se a segurança endometrial com regimes de tratamento prolongado e repetido. Considerando a ocorrência de exposição sistémica durante o tratamento com [nome de fantasia], não se recomenda um tratamento prolongado superior a 4 semanas. No caso de

persistência dos sintomas depois de 4 semanas, devem ser consideradas terapêuticas alternativas.

No caso de hemorragia inesperada, o tratamento com [nome de fantasia] tem de ser suspenso até a causa da mesma ser esclarecida (ver secção 4.4 relativa à segurança endometrial).

Caso uma dose seja esquecida, deve ser administrada logo que a doente se lembre. Deve evitar-se a administração de uma dose a dobrar.

A experiência no tratamento de mulheres com idade superior a 65 anos é limitada.

### **Secção 4.3    Contraindicações**

*[O texto que se segue deve ser inserido para substituir o texto existente nesta secção]*

[nome de fantasia] não deve ser utilizado nos seguintes casos:

- Presença, antecedentes ou suspeita de cancro da mama
- Presença ou suspeita de tumores malignos dependentes de estrogénio (por exemplo, cancro do endométrio)
- Hemorragia genital de etiologia desconhecida
- Hiperplasia do endométrio não tratada
- Antecedentes ou presença de tromboembolismo venoso (trombose venosa profunda, embolia pulmonar)
- Doenças trombofílicas conhecidas (por exemplo, deficiência em proteína C, proteína S ou antitrombina, ver secção 4.4)
- Antecedentes ou presença de doença tromboembólica arterial (por exemplo, angina, enfarte do miocárdio)
- Doença hepática aguda ou história de doença hepática, até à normalização dos valores dos testes da função hepática
- Hipersensibilidade conhecida às substâncias ativas ou a qualquer dos excipientes
- Porfíria.

### **Secção 4.4    Advertências e precauções especiais de utilização**

*[Todo o texto atual desta secção deve ser suprimido e substituído pelo texto que se segue]*

No tratamento dos sintomas pós-menopáusicos, a THS apenas deve ser iniciada quando os sintomas afetam adversamente a qualidade de vida. Em todos os casos, deve ser feita uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios da THS, pelo menos anualmente, e a THS apenas deve ser mantida enquanto o benefício for superior ao risco.

[Nome de fantasia] não deve ser utilizado em doentes tratadas com terapêutica hormonal de substituição (THS) sistémica.

Durante o tratamento com [nome de fantasia], após cada aplicação, observa-se um aumento transitório dos níveis plasmáticos de estradiol acima do intervalo fisiológico das mulheres pós-menopáusicas. Por conseguinte, por motivos de segurança, a duração máxima de tratamento limita-se a 4 semanas. É necessária vigilância para a deteção de possíveis efeitos sistémicos.

#### Exame médico/accompanhamento

Antes de iniciar ou reinstaurar a terapêutica hormonal, deve ser recolhida a história clínica pessoal e familiar completa da doente. O exame médico (incluindo os exames pélvico e da mama) deve ser orientado pela história clínica da doente e pelas contra-indicações e advertências de utilização. Durante o tratamento, recomendam-se *check-ups* periódicos, com frequência e características adaptadas a cada mulher. As doentes devem ser aconselhadas sobre as alterações da mama que devem notificar ao seu médico ou enfermeiro. Devem ser feitos exames complementares de diagnóstico, incluindo exames de imagiologia, por exemplo, mamografia, de acordo com a prática de rastreio correntemente aceite, alterada de acordo com as necessidades clínicas individuais.

O perfil farmacocinético de [Nome de fantasia] demonstra a ocorrência de absorção sistémica do estradiol durante o tratamento, em concentrações que se apresentam temporariamente acima dos níveis pós-menopáusicos (ver secção 5.2). No entanto, sendo um medicamento de THS, é necessário ter em conta os seguintes aspectos:

#### Situações que necessitam de vigilância

Se alguma das situações seguintes estiver presente, tiver ocorrido previamente, e/ou tiver sido agravada durante a gravidez ou um tratamento hormonal anterior, a doente deverá ser vigiada cuidadosamente. Deverá ser tida em conta a possibilidade de recorrência ou agravamento das seguintes doenças durante o tratamento com estrogénio, em especial:

- Leiomioma (miomas fibroides uterinos) ou endometriose
- Fatores de risco para doenças tromboembólicas (ver abaixo)
- Fatores de risco para tumores estrogénio-dependentes, por exemplo, hereditariedade em 1.º grau para o cancro da mama
- Hipertensão
- Perturbações hepáticas (por exemplo, adenoma hepático)
- Diabetes mellitus com ou sem envolvimento vascular
- Colelitíase
- Enxaqueca ou cefaleia (forte)
- Lúpus eritematoso sistémico
- História de hiperplasia do endométrio (ver abaixo)



- Epilepsia
- Asma
- Otosclerose.

Durante o tratamento com [nome de fantasia], após cada aplicação, observa-se um aumento dos níveis plasmáticos de estradiol acima do intervalo fisiológico das mulheres pós-menopáusicas. Por conseguinte, por motivos de segurança, a duração máxima de tratamento limita-se a 4 semanas. É necessária vigilância para a deteção de possíveis efeitos sistémicos.

[Nome de fantasia] não deve ser utilizado em doentes tratadas com terapêutica hormonal de substituição (THS) sistémica.

#### Motivos para suspensão imediata da terapêutica

A terapêutica deve ser suspensa caso seja detetada uma contra-indicação e nas seguintes situações:

- Icterícia ou deterioração da função hepática
- Aumento significativo da tensão arterial
- Novo episódio de dor de cabeça tipo enxaqueca
- Gravidez.

#### Hiperplasia e carcinoma do endométrio

As mulheres com o útero intacto com hemorragias anómalas de etiologia desconhecida ou mulheres com o útero intacto que tenham sido tratadas anteriormente com estrogénios isolados devem ser examinadas com especial cuidado, de forma a excluir uma possível hiperestimulação/malignidade do endométrio antes do início do tratamento com [nome de fantasia]

Nas mulheres com o útero intacto, o risco de hiperplasia e carcinoma do endométrio aumenta quando os estrogénios são administrados isoladamente por períodos de tempo prolongados. O aumento do risco de cancro do endométrio notificado em mulheres que utilizam apenas estrogénio sistémico varia em 2 a 12 vezes em comparação com as que não utilizam, dependendo da duração do tratamento e da dose de estrogénio. Após interrupção do tratamento, o risco mantém-se elevado durante pelo menos 10 anos.

Não existe certeza quanto à segurança endometrial da utilização de longa duração (superior a um ano) ou repetida do estrogénio administrado vaginalmente a nível local. Por conseguinte, antes da repetição do regime de tratamento de 4 semanas com [nome de fantasia], o tratamento deve ser revisto, considerando especialmente eventuais sintomas de hiperplasia do endométrio ou carcinoma.

Se ocorrerem hemorragias ou *spotting* (pequenas perdas de sangue) em qualquer momento da terapêutica, a causa deve ser investigada. A investigação pode incluir uma biópsia do endométrio de modo a excluir doença maligna do endométrio.

A mulher deve ser aconselhada a contactar o médico em caso de ocorrência de hemorragia ou *spotting* durante o tratamento com [nome de fantasia].

A estimulação por estrogénios isolados pode conduzir a transformação maligna ou pré-maligna nos focos residuais de endometriose. Por conseguinte, aconselha-se precaução na administração deste medicamento a mulheres que foram submetidas a histerectomia devido a endometriose, especialmente se for conhecida a existência de endometriose residual.

Realizaram-se estimativas do risco a partir da exposição sistémica (THS) e desconhece-se de que forma estas se aplicam ao tratamento local.

### Cancro da mama

A evidência total sugere um risco aumentado de cancro da mama nas mulheres submetidas a THS com estrogénio-progestagénio e possivelmente também com estrogénios isolados, dependendo da duração do tratamento.

O ensaio WHI (*Women's Health Initiative*) não demonstrou um aumento de risco de cancro da mama nas mulheres histerectomizadas em THS com estrogénios isolados. Estudos observacionais notificaram principalmente um ligeiro aumento no risco de cancro da mama diagnosticado, que foi substancialmente inferior ao observado em mulheres submetidas a THS à base de associações estrogénio-progestagénio.

O excesso de risco torna-se aparente ao fim de alguns anos de tratamento, mas retoma os valores normais ao fim de alguns anos (máximo 5 anos) após a interrupção do mesmo.

Não existe certeza quanto à relação entre o risco de cancro da mama e a terapêutica vaginal local com estrogénio.

A THS, em particular a terapêutica associada de estrogénio-progestagénio, aumenta a densidade das imagens nas mamografias, o que pode afetar de modo adverso a deteção radiológica de cancro da mama.

Realizaram-se estimativas do risco a partir da exposição sistémica (THS) e desconhece-se de que forma estas se aplicam ao tratamento local.

### Cancro do ovário

O cancro do ovário é muito mais raro do que o cancro da mama. O tratamento prolongado (durante pelo menos 5-10 anos) de THS com estrogénios isolados foi associado a um aumento ligeiro do risco de cancro do ovário. Alguns estudos, incluindo o ensaio WHI, sugerem que a utilização prolongada de THS combinadas pode constituir um risco similar ou ligeiramente inferior (ver secção 4.8).

Não existe certeza quanto à relação entre o risco de cancro do ovário e a terapêutica vaginal local com estrogénios.

Realizaram-se estimativas do risco a partir da exposição sistémica (THS) e desconhece-se de que forma estas se aplicam ao tratamento local.

### Tromboembolismo venoso

A THS está associada a um aumento de 1,3 a 3 vezes do risco de desenvolver tromboembolismo venoso (TEV), ou seja, trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. A ocorrência deste tipo de evento é mais provável durante o primeiro ano de THS do que nos anos posteriores.

As doentes com estados trombofílicos diagnosticados têm um risco acrescido de TEV, e a THS pode ser um risco adicional. Assim, a utilização de THS neste tipo de doentes está contraindicada (ver secção 4.3).

Os fatores de risco geralmente reconhecidos para ocorrência de TEV incluem: utilização de estrogénios, idade mais avançada, cirurgia major, imobilização prolongada, obesidade ( $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ ), gravidez/período pós-parto, lúpus eritematoso sistémico (LES) e cancro. Não existe consenso quanto ao possível papel das veias varicosas no TEV.

Não existe certeza quanto à relação entre o tromboembolismo venoso e a terapêutica vaginal local com estrogénios.

Tal como em todos os doentes no pós-operatório, devem ser consideradas medidas profiláticas para prevenir o TEV pós-cirúrgico. Se uma cirurgia eletiva for seguida de uma imobilização prolongada, recomenda-se a suspensão temporária da THS nas 4 a 6 semanas anteriores. O tratamento não deve ser reiniciado até que a mulher recupere completamente a mobilidade.

As doentes sem história pessoal de TEV mas com familiares em primeiro grau com história de trombose em idade jovem devem fazer exames, após aconselhamento cuidadoso sobre as suas limitações (apenas alguns defeitos trombofílicos são identificados através de exames médicos).

Se for identificado um defeito trombofílico que aponte para a manifestação de trombose em alguns elementos da família ou se o defeito for grave (por exemplo deficiência em antitrombina, proteína S ou proteína C, ou uma combinação de defeitos), a THS está contraindicada.

As mulheres que estão já submetidas a tratamento anticoagulante crónico necessitam que a relação risco-benefício da utilização de THS seja cuidadosamente avaliada.

Se ocorrer TEV após o início da terapêutica, o medicamento deve ser suspenso. As doentes devem ser informadas para contactarem imediatamente o seu médico se se aperceberem de algum sintoma tromboembólico potencial (por exemplo, edema doloroso de uma perna, dor súbita no peito, dispneia).

Realizaram-se estimativas do risco a partir da exposição sistémica (THS) e desconhece-se de que forma estas se aplicam ao tratamento local.

#### Doença arterial coronária (DAC)

Ensaio controlado e aleatórios não mostram evidências de proteção contra o enfarte do miocárdio nas mulheres com ou sem DAC que receberam THS combinada com estrogénio-progestagénio ou com estrogénios isolados.

Dados controlados e aleatorizados não detetaram qualquer risco aumentado de DAC em mulheres histerectomizadas que utilizam a terapêutica com estrogénios isolados.

Realizaram-se estimativas do risco a partir da exposição sistémica (THS) e desconhece-se de que forma estas se aplicam ao tratamento local.

#### Acidente Vascular Cerebral isquémico

A THS combinada estrogénio-progestagénio e a THS com estrogénios isolados estão associadas a um aumento de risco de AVC isquémico até 1,5 vezes. O risco relativo não se

altera com a idade ou tempo em menopausa. No entanto, como o risco inicial de Acidente Vascular Cerebral é fortemente dependente da idade, o risco global de AVC nas mulheres em THS irá aumentar com a idade.

Não existe certeza quanto à relação entre o AVC isquêmico e a terapêutica vaginal local com estrogénios de dose baixa.

Realizaram-se estimativas do risco a partir da exposição sistémica (THS) e desconhece-se de que forma estas se aplicam ao tratamento local.

#### Outras situações

Os estrogénios podem causar retenção de fluidos, pelo que as doentes com disfunção cardíaca ou renal devem ser cuidadosamente vigiadas.

As mulheres com hipertrigliceridemia prévia devem ser seguidas cuidadosamente durante a terapêutica de substituição hormonal ou de substituição com estrogénios, uma vez que foram notificados casos raros de aumentos significativos de triglicéridos plasmáticos originando pancreatites durante a terapêutica com estrogénios em mulheres com esta patologia.

Desconhece-se a relação entre a hipertrigliceridemia prévia e uma terapêutica vaginal local com estrogénios de dose baixa.

Os estrogénios aumentam a globulina de ligação à tiroide (TBG), aumentando os níveis totais de hormonas tiroideias em circulação, o que é medido pelo iodo ligado às proteínas (PBI), pelos níveis de T4 (por coluna ou por radioimunoensaio) ou de T3 (por radioimunoensaio). A captação de T3 pela resina está diminuída, o que reflete os níveis aumentados de TBG. As concentrações de T4 e de T3 livres não são alteradas. Pode haver aumento de outras proteínas de ligação no soro, por exemplo da globulina de ligação aos corticoides (CBG) e da globulina de ligação às hormonas sexuais (SHBG), o que origina um aumento dos corticosteroides e dos esteroides sexuais em circulação, respetivamente. As concentrações de hormona livre ou ativa biológica não são alteradas. Podem estar aumentadas outras proteínas plasmáticas (substrato renina/angiotensinogénio, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina).

A THS não melhora a função cognitiva. Há alguma evidência derivada do ensaio WHI do aumento do risco de demência provável nas mulheres que começam a utilizar THS combinada contínua ou THS com estrogénios isolados após os 65 anos de idade.

Em casos raros, observaram-se tumores hepáticos benignos e, em casos ainda mais raros, malignos, que provocam casos isolados de hemorragias intra-abdominais potencialmente fatais após a utilização de substâncias hormonais como as contidas em [nome de fantasia]. No caso de queixas abdominais superiores graves, fígado dilatado ou sinais de hemorragias intra-abdominais, o diagnóstico diferencial deve considerar a possibilidade de um tumor hepático.

#### Nota:

O aplicador intravaginal pode causar um ligeiro trauma local, especialmente em mulheres com atrofia vaginal grave.

[Nome de fantasia] não deve ser utilizado imediatamente antes de relações sexuais ou como um lubrificante, para evitar possíveis efeitos indesejáveis no parceiro.

A utilização de [nome de fantasia] em conjunto com produtos de látex (por exemplo, preservativos, diafragmas) pode reduzir a eficácia de tais produtos, tornando-os menos fiáveis, dado que [nome de fantasia] contém excipientes (outros componentes, sobretudo estearatos).

O álcool cetilestearílico pode causar irritação cutânea local (por exemplo, dermatite de contacto).

#### **Secção 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

*[Todo o texto atual desta secção deve ser suprimido e substituído pelo texto que se segue]*

Não foram investigadas as interações de [nome de fantasia] com outros medicamentos.

No entanto, o metabolismo dos estrogénios pode ser aumentado com a utilização concomitante de substâncias indutoras das enzimas metabolizadoras de fármacos, concretamente enzimas do citocromo P450, tais como anticonvulsivantes (por exemplo, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína) e anti-infecciosos (por exemplo, rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).

O ritonavir e o nelfinavir, apesar de serem conhecidos como inibidores fortes, exibem, em contrapartida, propriedades indutoras quando utilizados concomitantemente com hormonas esteroides. As preparações à base de plantas contendo erva de S. João (*Hypericum Perforatum*) podem induzir o metabolismo dos estrogénios.

Do ponto de vista clínico, o aumento do metabolismo dos estrogénios pode conduzir a uma diminuição do efeito e a alterações do perfil da hemorragia uterina.

#### **Secção 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

*[O texto que se segue deve ser inserido nesta secção e o texto existente deve ser suprimido]*

##### Gravidez

[nome de fantasia] não está indicado durante a gravidez. Caso ocorra uma gravidez durante o tratamento com [nome de fantasia], este deve ser interrompido imediatamente. Até à data, os resultados da maioria dos estudos epidemiológicos relevantes em termos de exposição fetal inadvertida a estrogénios indicam que não há efeitos teratogénicos nem fetotóxicos.

##### Amamentação

[nome de fantasia] não está indicado durante o aleitamento.

#### **Secção 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

*[O texto que se segue deve ser inserido nesta secção e o texto existente deve ser suprimido]*

É improvável que o [nome de fantasia] tenha qualquer efeito na capacidade de vigilância ou coordenação.

#### Secção 4.8 Efeitos indesejáveis

[O texto que se segue deve ser inserido nesta secção e o texto existente deve ser suprimido]

##### Experiência de pós-comercialização no mercado

Foram notificados os seguintes efeitos indesejáveis relacionados com o [nome de fantasia]:

Classe de sistemas de órgãos (MedDRA)	Pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ )	Muito raros ( $< 1/10\ 000$ )
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Irritação local transitória e ligeira (por exemplo, prurido e ardor). Ligeiro corrimento	Reação cutânea de hipersensibilidade (eczema alérgico de contacto)

As seguintes reações adversas foram associadas à terapêutica oral e/ou transdérmica com estrogénios (efeitos de classe):

Classe de sistemas de órgãos	Frequentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ( $\geq 1\%$ e $< 10\%$ )	Pouco frequentes $> 1/1000$ a $< 1/100$ ( $> 0,1\%$ e $< 1\%$ )
Infeções e infestações		Vaginite, incluindo candidíase vaginal
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade
Perturbações do foro psiquiátrico	Depressão	Alterações da libido, perturbações do humor
Doenças do sistema nervoso		Tonturas, dor de cabeça, enxaqueca, ansiedade
Afeções oculares		Intolerância a lentes de contacto

Vasculopatias		Trombose venosa, embolia pulmonar
Doenças gastrointestinais		Náuseas, distensão e dor abdominal
Afeções hepatobiliares		Doença da vesícula biliar
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia	Cloasma/melasma, hirsutismo, prurido, erupção cutânea
Afeções musculoesqueléticas, dos tecidos conjuntivos e dos ossos	Artralgias, câibras nas pernas	
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Hemorragia uterina anómala (perda de sangue/ <i>spotting</i> ), dor mamária, sensibilidade mamária, aumento do volume mamário, corrimento mamário, leucorreia	
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Edema
Exames complementares de diagnóstico	Alterações do peso (aumento ou redução), aumento dos triglicéridos	

### Risco de cancro da mama

Realizaram-se estimativas do risco a partir da exposição sistémica e desconhece-se de que forma estas se aplicam ao tratamento local.

- Nas mulheres a utilizar terapêutica combinada estrogénio-progestagénio durante mais de 5 anos, foi notificado um risco duas vezes superior de diagnóstico de cancro da mama.
- O risco aumentado nas utilizadoras de terapêutica com estrogénios isolados é substancialmente inferior ao risco observado nas utilizadoras de terapêutica combinada com estrogénio-progestagénio.
- O nível de risco é dependente do tempo de utilização (ver secção 4.4).
- Os resultados do maior estudo com distribuição aleatória e controlado a placebo (estudo WHI) e do maior estudo epidemiológico (MWS) são apresentados abaixo.

### Estudo Million Women – Risco adicional estimado de cancro da mama após 5 anos de utilização

Faixa etária (anos)	Casos adicionais por 1000 utilizadoras de THS durante um período de 5 anos*	Razão do risco	Casos adicionais por 1000 utilizadoras de THS durante 5 anos (IC 95%)
THS com estrogénios isolados			
50 – 65	9 – 12	1,2	1 – 2 (0 – 3)
THS combinada com estrogénio-progestagénio			
50 – 65	9 – 12	1,7	6 (5 – 7)
* Retirado das taxas de incidência de linha de base em países desenvolvidos.			
# Razão do risco geral. A razão do risco não é constante, mas irá agravar-se com o aumento do tempo de tratamento			
Nota: dado que a incidência base de cancro da mama varia nos países da UE, o número de casos adicionais de cancro da mama irá também variar proporcionalmente.			

### Estudos WHI dos EUA – Risco adicional de cancro da mama, após 5 anos de utilização

Faixa etária (anos)	Incidência por 1000 mulheres no braço do placebo durante um período de 5 anos*	Razão do risco e IC 95%	Casos adicionais por 1000 utilizadoras de THS durante 5 anos (IC 95%)
EEC estrogénio isolado			
50 – 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
EEC+MPA estrogénios e progestagénios <sup>§</sup>			
50 – 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

\* Estudo WHI em mulheres sem útero não apresentaram um aumento do risco de cancro da mama.

§ Quando a análise foi restrita a mulheres não utilizadoras de THS antes do estudo, não houve aumento de risco aparente durante os primeiros 5 anos de tratamento; após 5 anos, o risco foi maior do que para as não utilizadoras

#### Hiperplasia e carcinoma do endométrio

Nas mulheres com o útero intacto, o risco de hiperplasia e carcinoma do endométrio aumenta quando os estrogénios são administrados isoladamente por períodos de tempo prolongados. Ver secções 4.2 e 4.4.

#### Cancro do ovário

Realizaram-se estimativas do risco a partir da exposição sistémica e desconhece-se de que forma estas se aplicam ao tratamento local.

A utilização a longo termo de THS combinada estrogénio-progestagénio e com estrogénios isolados tem sido associada a um ligeiro aumento do risco de cancro do ovário. No Estudo Million Women, a utilização de THS durante 5 anos resultou num caso adicional por 2500 utilizadoras.



### Risco de tromboembolismo venoso

Realizaram-se estimativas do risco a partir da exposição sistémica e desconhece-se de que forma estas se aplicam ao tratamento local.

A THS está associada a um aumento de 1,3 a 3 vezes do risco relativo de desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV), ou seja, trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. A ocorrência de um tal acontecimento é mais provável no primeiro ano de utilização da TH (ver secção 4.4). Os resultados do estudo WHI são apresentados abaixo:

#### **Estudos WHI – Risco adicional de TEV durante 5 anos de utilização**

Faixa etária (anos)	<b>Incidência por 1000 mulheres no braço do placebo durante um período de 5 anos</b>	<b>Razão do risco e IC 95%</b>	<b>Casos adicionais por 1000 utilizadoras</b>
<b>Estrogénios orais isolados*</b>			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
<b>Terapêutica oral combinada estrogénio-progestagénio</b>			
50 – 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

\*Estudo em mulheres sem útero

### Risco de doença arterial coronária

Realizaram-se estimativas do risco a partir da exposição sistémica e desconhece-se de que forma estas se aplicam ao tratamento local.

O risco de doença arterial coronária está ligeiramente aumentado nas utilizadoras de THS combinada estrogénio-progestagénio com idade superior a 60 anos (ver secção 4.4).

### Risco de AVC isquémico

Realizaram-se estimativas do risco a partir da exposição sistémica e desconhece-se de que forma estas se aplicam ao tratamento local.

A utilização de terapêutica estrogénio + progestagénio e estrogénios isolados está associada a um aumento de até 1,5 no risco relativo de AVC isquémico. O risco de AVC hemorrágico não é aumentado durante a utilização de THS.

O risco relativo não é dependente da idade ou da duração do tratamento, mas o risco inicial é fortemente dependente da idade, pelo que o risco global de AVC em mulheres utilizadoras de THS irá aumentar com a idade, ver secção 4.4.

#### **Estudos WHI combinados - Risco adicional de AVC isquémico\* durante 5 anos de utilização**

Faixa etária (anos)	Incidência por 1000 mulheres no braço do placebo durante um período de 5 anos	Razão do risco e IC 95%	Casos adicionais por 1000 utilizadoras ao longo de 5 anos
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

\* Não foi feita diferenciação entre AVC isquémico e AVC hemorrágico

Foram notificadas outras reações adversas associadas ao tratamento com estrogénio/progestagénio. Realizaram-se estimativas do risco a partir da exposição sistémica e desconhece-se de que forma estas se aplicam aos tratamentos locais.

- Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos: eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular
- Provável demência acima dos 65 anos de idade (ver secção 4.4)
- Doença da vesícula biliar

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)\*.

[\*For the printed material, please refer to the guidance of the annotated QRD template.]

#### **Secção 4.9      Sobredosagem**

*[O texto que se segue deve ser inserido nesta secção. Qualquer secção existente deve ser suprimida.]*

Podem ocorrer efeitos indesejáveis (como queixas gastrointestinais, náuseas, etc.) após a administração acidental ou intencional de grandes quantidades de [nome de fantasia]. O tratamento deverá ser sintomático.

#### **Secção 5.1      Propriedades farmacodinâmicas**

[...]

*[O texto que se segue deve ser suprimido desta secção]*

[nome de fantasia] contém como substância ativa 17 $\beta$ -estradiol, uma hormona sexual natural, numa concentração de 0,01%. O estradiol é o mais potente estrogénio natural com ação intracelular. Além dos seus efeitos hormonais típicos durante o período reprodutor, o estradiol também exerce efeitos característicos na pele. Com uma administração de cerca de  $\geq 0,01\%$  por via tópica ou sistémica, o estradiol alarga os vasos capilares e promove a perfusão sanguínea geral. Os estrogénios estimulam a proliferação de células epiteliais na região genital e no trato urinário, além de aumentarem a síntese do colagénio na pele.

Tal como outras hormonas esteroides, o estradiol atua diretamente na informação genética (ADN) através de recetores específicos. Assim, o estradiol afeta a transcrição (síntese do ARN) e, por conseguinte, estimula a síntese de proteínas específicas. Além disso, o estradiol tem também efeitos rápidos e não genómicos (transdução do sinal).

*[O texto que se segue deve ser inserido nesta secção.]*

A substância ativa, o 17 $\beta$ -estradiol sintético, é química e biologicamente idêntico ao estradiol humano endógeno.

O 17 $\beta$ -estradiol endógeno induz e mantém as características sexuais femininas primárias e secundárias. O efeito biológico do 17 $\beta$ -estradiol é levado a cabo através de determinados recetores específicos do estrogénio. O complexo esteroide-recetor encontra-se ligado ao ADN das células e induz a síntese de proteínas específicas.

A maturação do epitélio vaginal é dependente dos estrogénios. Os estrogénios aumentam o número de células superficiais e intermédias e diminuem o número de células basais no esfregaço vaginal.

Os estrogénios mantêm o pH da vagina em torno do intervalo normal (4,5), o que aumenta a flora bacteriana normal.

### **Secção 5.2 Propriedades farmacocinéticas**

*[O texto que se segue deve ser inserido nesta secção. Qualquer secção existente deve ser suprimida.]*

Quando aplicado por via vaginal, o estradiol é absorvido no epitélio vaginal e entra na circulação sanguínea em concentrações que se apresentam temporariamente acima do intervalo pós-menopáusico.

Os valores que se seguem foram determinados após a administração de uma dose única de 2 g de [nome de fantasia], equivalente a 200  $\mu$ g E2: AUC $\delta$ 0- $\infty$  = 887,5 pg/ml\*h; AUC $\delta$ 0-tz = 799,5 pg/ml\*h; C $\delta$ max = 86,2 pg/ml. A semivida média geométrica de E2 foi de 5,05 horas, com uma elevada variabilidade interindividual. Num outro estudo, as concentrações médias de estradiol sérico na linha de base e no dia 31 (ou seja, cerca de 36 h após a administração da medicação do estudo no dia 29) corresponderam a 6,4 pg/ml e 15,1 pg/ml, respetivamente, no grupo do [nome de fantasia], e a 4,4 pg/ml e 6,2 pg/ml, respetivamente, no grupo do placebo.

O estradiol é rapidamente metabolizado no fígado e no trato intestinal em estrona e, subsequentemente, em estriol. A conversão do estradiol em estriol é irreversível. Mais de 95% do estriol é excretado na urina, sobretudo na forma de glucuronidos.

### **Secção 5.3 Dados de segurança pré-clínica**

*[O texto que se segue deve ser inserido nesta secção. Qualquer secção existente deve ser suprimida.]*

O 17 $\beta$ -estradiol é uma substância bem conhecida. Os estudos não clínicos não forneceram dados adicionais de relevância para a segurança clínica, para além dos já referenciados noutras secções do RCM.

**Secção 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

*[O texto que se segue deve ser suprimido desta secção]*

[...] e uso cutâneo na região genital externa.

## II. Folheto Informativo

*[A informação do medicamento existente deve ser alterada (inserção, substituição ou supressão do texto conforme adequado) de modo a refletir o texto acordado, conforme apresentado abaixo]*

### 1. O QUE É [nome de fantasia] E PARA QUE É UTILIZADO

*[O texto que se segue deve ser suprimido desta secção.]*

[nome de fantasia] é um creme que contém estradiol para uso vaginal.

[nome de fantasia] é utilizado para:

Tratamento de distúrbios atróficos da vagina e da vulva, causados pela falta de estrogénio, por exemplo, vaginite atrófica, problemas coitais, estenose (estreitamento) vaginal, atrofia vulvar com ardor e comichão

*[O texto que se segue deve ser inserido nesta secção.]*

[nome de fantasia] é um creme para uso vaginal que contém estradiol

- Estradiol é uma hormona sexual feminina.
- Pertence a um grupo de hormonas chamadas estrogénios.
- É exatamente igual ao estradiol produzido pelos ovários das mulheres.

[nome de fantasia] pertence a um grupo de medicamentos chamado Terapêutica Hormonal de Substituição (THS) local.

É utilizado para aliviar os sintomas da menopausa ao nível da vagina, tais como a secura e a irritação. Em termos médicos, isto é conhecido como «atrofia vaginal». É causada por uma diminuição dos níveis de estrogénio no seu corpo. Isto acontece naturalmente após a menopausa.

[nome de fantasia] atua substituindo o estrogénio que normalmente é produzido nos ovários das mulheres. É inserido na vagina, para que a hormona seja libertada onde é necessária. Isto pode aliviar o desconforto na vagina.

### 2. Antes de utilizar [nome de fantasia]

*[O texto atualmente existente deve ser suprimido desta secção e substituído pelo texto que se segue.]*

Durante o tratamento com [nome de fantasia], após cada aplicação, observa-se um aumento transitório dos níveis plasmáticos de estradiol acima do intervalo fisiológico das mulheres pós-menopáusicas. Por conseguinte, por motivos de segurança, deve utilizar [nome de fantasia] por um máximo de 4 semanas.

Não utilize [nome de fantasia] quando utilizar outros medicamentos de THS, como comprimidos, pensos ou gel de estrogénio para o tratamento de afrontamentos ou a prevenção de osteoporose

## História médica e exames médicos regulares

A utilização de THS traz riscos que devem ser considerados quando se decide se deverá começar a tomar [nome de fantasia] ou se deverá prosseguir com a sua utilização.

Antes de iniciar (ou recomeçar) a THS, o seu médico far-lhe-á perguntas sobre a história médica e a da sua família. O seu médico pode decidir realizar um exame físico. Isto pode incluir um exame mamário e/ou um exame interno, se necessário.

Faça mamografias com regularidade, de acordo com a recomendação do seu médico.

### **Não utilize [nome de fantasia]**

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao estradiol ou a qualquer outro componente de [nome de fantasia] (indicados na Secção 6 Outras informações)
- se tem ou alguma vez teve **cancro da mama**, ou há suspeita de que possa ter
- se tem ou alguma vez teve **cancro sensível aos estrogénios**, tal como cancro do revestimento do útero (endométrio) ou há suspeita de que possa ter
- se tem alguma **hemorragia vaginal não explicada**
- se tem um **espessamento excessivo do revestimento do útero** (hiperplasia do endométrio) que não está a ser tratado
- se tem ou alguma vez teve um **coágulo de sangue numa veia** (trombose), tal como nas pernas (trombose venosa profunda) ou nos pulmões (embolia pulmonar)
- se tem uma **perturbação na coagulação do sangue** (tal como, deficiência em proteína C, proteína S ou antitrombina)
- se tem ou teve recentemente uma doença causada por coágulos de sangue nas artérias, tal como **ataque cardíaco, AVC ou angina**
- se tem ou alguma vez teve uma **doença do fígado** e os testes da função do seu fígado ainda não voltaram ao normal
- se tem uma perturbação rara no sangue chamada «**porfíria**,» que é transmitida de geração em geração (hereditária).

Se qualquer das situações acima mencionadas aparecerem pela primeira vez enquanto está a utilizar [nome de fantasia], interrompa de imediato a utilização e consulte o seu médico imediatamente.

### **Tome especial cuidado com [nome de fantasia]**

Fale com o seu médico antes de iniciar o tratamento, se tem ou alguma vez teve os seguintes problemas. Neste caso, consulte o seu médico com mais frequência para fazer exames de rotina. [Nome de fantasia] é para o tratamento local de curta duração (4 semanas) na vagina e a absorção no sangue é inferior. Por conseguinte, é menos provável que as doenças mencionadas abaixo se agravem ou reapareçam durante o tratamento com [nome de fantasia].

- Asma
- Epilepsia
- Diabetes
- Cálculos biliares
- Tensão alta

- Enxaquecas ou dores de cabeça fortes
- Um problema de fígado, tal como um tumor benigno do fígado
- Crescimento do revestimento do útero fora do útero (endometriose) ou história de crescimento excessivo do revestimento do útero (hiperplasia do endométrio)
- Uma doença que afeta o tímpano e a audição (otosclerose)
- Uma doença do sistema imunitário que afeta vários órgãos no corpo (lúpus eritematoso sistémico, LES)
- Fatores de risco aumentados para ocorrência de cancro estrogénio-dependente (tal como ter mãe, irmã ou avó que tiveram cancro da mama)
- Fatores de risco aumentados para desenvolvimento de coágulos de sangue (ver «Coágulos de sangue numa veia (trombose)»)
- Fibroides no útero
- Níveis elevados de gordura no sangue (triglicéridos)
- Retenção de fluidos devido a problemas cardíacos ou renais.

Não utilize [nome de fantasia] quando utilizar outros medicamentos de THS, como comprimidos, pensos ou gel de estrogénio para o tratamento de afrontamentos ou a prevenção de osteoporose.

### **Pare de utilizar [nome de fantasia] e consulte um médico imediatamente**

Se notar algum dos seguintes problemas quando utilizar THS:

- Dores de cabeça do tipo enxaqueca que surgem pela primeira vez.
- Amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos (icterícia). Estes podem ser sinais de doença do fígado.
- Um grande aumento da tensão arterial (os sintomas podem ser dor de cabeça, cansaço, tonturas).
- Alguma das doenças referidas na secção «Não utilize [nome de fantasia]».

Se ficar grávida.

Se notar sinais de um coágulo de sangue, tais como:

- inchaço doloroso e vermelhidão das pernas,
- dor súbita no peito,
- dificuldade em respirar.

Para mais informação, consulte «Coágulos de sangue numa veia (trombose)».

Os riscos seguintes aplicam-se a medicamentos de THS que circulam no sangue. Desconhece-se de que forma estes se aplicam a tratamentos administrados localmente, tal como o [nome de fantasia].

### **THS e cancro**

#### **Espessamento excessivo do revestimento do útero (hiperplasia do endométrio) e cancro do revestimento do útero (cancro do endométrio)**

Tomar comprimidos de THS com estrogénios isolados pode aumentar o risco de desenvolver cancro do revestimento do útero (o endométrio). Não existe certeza se a utilização a longo termo (mais de um ano) ou repetida de medicamentos com estrogénio para administração local vaginal constitui um risco semelhante.

Se surgir uma **perda de sangue** ou *spotting* (pequenas perdas de sangue), normalmente não é nada de preocupante, mas deverá marcar consulta com o seu médico. Pode ser um sinal de que o seu endométrio se tornou mais espesso.

### Cancro da mama

A evidência sugere que tomar THS combinada de estrogénios-progestagénios e possivelmente também com estrogénios isolados, aumenta o risco de cancro da mama. O risco extra depende de há quanto tempo toma a THS. O risco adicional torna-se evidente ao fim de alguns anos. Contudo, retorna ao normal ao fim de alguns anos (máximo 5 anos) após parar o tratamento.

Mulheres que removeram o útero e que utilizam THS com estrogénios isolados durante 5 anos mostram um aumento nulo ou pequeno no risco de cancro da mama.

### Comparação

Em mulheres com idades entre 50 e 79 anos que não tomam THS, em média, 9 a 14 em cada 1000 serão diagnosticadas com cancro da mama num período de 5 anos. Em mulheres com idades entre 50 e 79 anos que tomam THS combinada de estrogénios-progestagénios durante 5 anos, surgirão 13 a 20 casos em cada 1000 utilizadoras (isto é, 4 a 6 casos extra).

Faça regularmente um autoexame mamário. Consulte o seu médico se notar algumas mudanças, tais como:

- depressões da pele,
- alterações no mamilo,
- algum caroço que possa ver ou sentir.

### Cancro do ovário

O cancro do ovário é raro. Um risco ligeiramente aumentado de cancro do ovário foi reportado em mulheres a tomar THS durante pelo menos 5 a 10 anos.

Em mulheres com idades entre 50 e 69 anos que não tomam THS, em média cerca de 2 em cada 1000 serão diagnosticadas com cancro do ovário num período de 5 anos. Em mulheres que tomam THS há 5 anos, haverá entre 2 a 3 casos por cada 1000 utilizadoras (isto é, até 1 caso extra).

## **Efeito da THS no coração e circulação**

### **Coágulos de sangue numa veia (trombose)**

O risco de coágulos de sangue nas veias é cerca de 1,3 a 3 vezes mais elevado em utilizadoras de THS do que em não utilizadoras, especialmente no primeiro ano de tratamento.

Os coágulos de sangue podem ser graves, e se um deles se deslocar para os pulmões, pode causar dor no peito, falta de ar, desmaio e até morte.

Tem mais probabilidade de desenvolver um coágulo sanguíneo nas veias à medida que vai envelhecendo, ou se alguma das seguintes situações se aplicar a si. Informe o seu médico se alguma destas situações se aplicar a si:



- está impossibilitada de andar por um longo período de tempo devido a uma grande cirurgia, lesão ou doença,
- tem excesso de peso grave (IMC >30 kg/m<sup>2</sup>),
- tem algum problema de coagulação que necessita de tratamento de longa duração com um medicamento para prevenir os coágulos de sangue,
- se algum dos seus familiares mais próximos alguma vez teve um coágulo sanguíneo na perna, pulmão ou em outro órgão,
- tem lúpus eritematoso sistémico (LES),
- tem cancro.

Para sinais de coágulos de sangue, consulte «Pare de tomar [nome de fantasia] e consulte o seu médico imediatamente».

### *Compare*

Em mulheres com idades entre 50-59 anos que não tomam THS, em média, num período de 5 anos, espera-se que 4 a 7 em cada 1000 desenvolvam um coágulo sanguíneo numa veia.

Em mulheres com idades entre 50-59 anos que tomam THS combinada estrogénios-progestagénios durante 5 anos, existirão 9 a 12 casos em cada 1000 utilizadoras (isto é, 5 casos extra)

Em mulheres com idades entre 50-59 anos que tenham removido o seu e que tomem THS com estrogénios isolados durante 5 anos, existirão 5 a 8 casos em cada 1000 utilizadoras (isto é, um caso extra).

### Doença do coração (ataque cardíaco)

Não há evidência de que a THS previna o ataque cardíaco.

Mulheres com mais de 60 anos que utilizam THS combinada estrogénios-progestagénios estão ligeiramente mais predispostas a desenvolver doença cardíaca do que aquelas que não tomam qualquer THS.

Em mulheres que removeram o útero e que tomam terapêutica com estrogénios isolados, não há aumento do risco de desenvolver doença cardíaca.

### Acidente Vascular Cerebral (AVC)

O risco de AVC é cerca de 1,5 vezes superior em utilizadoras de THS face a não utilizadoras. O número de casos extra de AVC devido ao uso de THS aumentará com a idade.

### *Compare*

Em mulheres com idades entre 50-59 anos que não tomam THS, em média, num período de 5 anos, espera-se que 8 em cada 1000 sofram um AVC. Em mulheres com idades entre 50-59 anos que tomam THS, existirão 11 casos em cada 1000 utilizadoras, num período de 5 anos (isto é, 3 casos extra).

### Outras situações

A utilização de THS não previne a perda de memória. Existe alguma evidência de um risco mais elevado de perda de memória nas mulheres que iniciaram a utilização de THS após os 65 anos de idade. Fale com o seu médico para se aconselhar.

## Nota

O álcool cetilestearílico pode causar irritação cutânea local (por exemplo, dermatite de contacto)

Não utilize [nome de fantasia] imediatamente antes de relações sexuais ou como um lubrificante, para evitar possíveis efeitos indesejáveis no parceiro.

Tome especial cuidado quando utilizar [nome de fantasia] em conjunto com produtos de látex (por exemplo, preservativos, diafragmas), dado que contém excipientes (outros componentes, sobretudo estearatos) que podem reduzir a funcionalidade de tais produtos, tornando-os menos fiáveis.

Se a pele da sua vagina for bastante sensível, tenha cuidado ao inserir o aplicador na vagina.

## **Outros medicamentos e X**

Não foram investigadas as interações de [nome de fantasia] com outros medicamentos.

## **Gravidez e amamentação**

[Nome de fantasia] destina-se a ser utilizado apenas em mulheres na pós-menopausa. Se engravidar, interrompa a utilização de [nome de fantasia] e contacte o seu médico. [Nome de fantasia] não está indicado para administração durante a amamentação.

## **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não são conhecidos quaisquer efeitos.

### **3. Como utilizar [nome de fantasia]**

*[O texto que se segue deve ser inserido nesta secção e qualquer texto existente é suprimido]*

Utilize [nome de fantasia] sempre de acordo com as instruções fornecidas neste folheto. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

#### **Instruções de dosagem, modo e duração de administração**

Aplicam-se as informações seguintes, exceto se o seu médico tiver prescrito [nome de fantasia] de outra forma. Deve sempre seguir as instruções de utilização; caso contrário, [nome de fantasia] poderá não funcionar adequadamente.

#### *Como utilizar [nome de fantasia]*

[nome de fantasia] é um creme para uso vaginal.

A experiência no tratamento de mulheres com idade superior a 65 anos é limitada.

Pode iniciar a utilização de [nome de fantasia] em qualquer dia que lhe seja conveniente.

[nome de fantasia] deve ser aplicado com um aplicador.

Insira o conteúdo de 1 aplicador cheio (= 2 g de creme) antes de se deitar. Durante a primeira semana de tratamento, [nome de fantasia] deve ser aplicado em dias alternados, ou seja, com intervalos de 48 horas e, posteriormente, duas vezes por semana (dose de manutenção). O aplicador deve ser limpo com água quente após cada utilização. O tratamento não deve exceder 4 semanas. Não utilize qualquer conteúdo restante depois de terminar o regime de tratamento.

*[Nesta secção, deve ser inserido a utilização do creme com o aplicador. Esta parte da secção 3 não foi modificada durante este procedimento]*

[...]

*[O texto que se segue deve ser inserido depois da secção «Limpar o aplicador após a utilização»]*

Caso o aplicador esteja danificado, não o utilize e informe o fabricante.

*Durante quanto tempo deve continuar a utilizar [nome de fantasia]?*

[Nome de fantasia] não deve ser utilizado durante mais de 4 semanas.

Desconhece-se se o tratamento prolongado ou os regimes de tratamento repetidos causarão espessamento do revestimento do útero (hiperplasia do endométrio) e cancro do útero (cancro do endométrio). Por conseguinte, não se recomenda um tratamento prolongado, superior a 4 semanas. Caso os sintomas de atrofia vaginal durarem mais de 4 semanas, devem ser consideradas terapêuticas alternativas. Fale com o seu médico.

Se sofrer de hemorragia inesperada ou *spotting* (pequenas manchas ocasionais de sangue), deve deixar de utilizar [nome de fantasia]. Normalmente, não é nada de preocupante, mas deverá marcar consulta com o seu médico.

### **Se utilizar mais [nome de fantasia] do que deveria**

Se utilizar demasiado [nome de fantasia] numa só ocasião, podem ocorrer efeitos secundários, como náuseas. Fale com um médico ou farmacêutico.

### **Caso se tenha esquecido de utilizar [nome de fantasia]**

Não utilize uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de aplicar. Continue com o seu tratamento como habitualmente.

### **Se parar de utilizar [nome de fantasia]**

O seu médico irá explicar-lhe os efeitos da interrupção do tratamento e quando deve interrompê-lo. Também irá discutir consigo outras alternativas a este tratamento.

#### 4. Efeitos secundários possíveis

[O texto que se segue deve ser inserido nesta secção e qualquer texto existente deve ser suprimido]

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

As seguintes categorias são utilizadas para expressar a frequência dos efeitos secundários:

Muito frequentes:	mais de 1 em cada 10 doentes tratadas
Frequentes:	1 a 10 doentes tratadas num total de 100
Pouco frequentes:	1 a 10 doentes tratadas num total de 1000
Raros:	1 a 10 doentes tratadas num total de 10 000
Muito raros:	menos de 1 em 10 000 doentes tratadas
Frequência desconhecida:	não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

Pouco frequentes: possibilidade de ocorrência de irritação local transitória e ligeira (por exemplo, comichão e ardor) e corrimento ligeiro.

Muito raros: reações alérgicas.

Os seguintes efeitos secundários podem ocorrer com o tratamento oral e/ou transdérmico com estrogénios:

- Doença da vesícula biliar
- Diversas afeções da pele:
  - o descoloração da pele, sobretudo da face ou do pescoço, conhecida como «manchas ou pano da gravidez» (cloasma),
  - o nódulos na pele avermelhados e dolorosos (eritema nodoso),
  - o erupção cutânea com vermelhidão ou feridas (eritema multiforme).

##### Frequentes

Depressão, perda de cabelo, dor nas articulações, câibras nas pernas, hemorragia uterina anómala, dor mamária, sensibilidade mamária, aumento do volume mamário, corrimento mamário, aumento ou diminuição de peso, aumento das gorduras sanguíneas (triglicéridos)

##### Pouco frequentes

Vaginite, incluindo infeção dos genitais causada por um fungo, alterações no desejo sexual, perturbações do humor, tonturas, dor de cabeça, enxaqueca, ansiedade, intolerância a lentes de contacto, coágulos de sangue numa veia (trombose), náuseas, distensão e dor abdominal, hirsutismo (crescimento excessivo de pelo), comichão, erupção na pele, inchaço

Os seguintes acontecimentos adversos foram também associados à terapêutica oral e/ou transdérmica com estrogénios:

- cancro da mama
- hiperplasia e carcinoma do endométrio
- cancro do ovário
- coágulos de sangue nas veias das pernas ou nos pulmões (tromboembolismo venoso)
- doença cardíaca
- AVC

- provável perda de memória se a Terapêutica Hormonal de Substituição foi iniciada após os 65 anos de idade.

Para mais informações sobre estes efeitos secundários, ver secção 2

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu <médico> <,> <ou> <farmacêutico> <ou enfermeiro>. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**\*. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

[\*For the printed material, please refer to the guidance of the annotated QRD template.]

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se tiver quaisquer efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **Parte B. - Medicamentos contendo estradiol a 0,005% p/p/prednisolona a 0,4% p/p**

*[[A informação do medicamento existente deve ser alterada (inserção, substituição ou supressão do texto conforme adequado) de modo a refletir o texto acordado, conforme apresentado abaixo]*

### **I Resumo das Características do Medicamento**

#### **Secção 4.1 - Indicações terapêuticas**

*[O texto da indicação deve ser suprimido e o texto que se segue deve ser inserido no seu lugar]*

Para o tratamento externo inicial de curta duração de doenças cutâneas agudas, ligeiras, inflamatórias, com ardor e comichão da região genital feminina externa, para as quais os corticosteroides de ação fraca e o estradiol são indicados, em doentes pós-menopáusicas.

#### **Secção 4.2 Posologia e modo de administração**

*[O texto que se segue deve ser inserido substituindo o texto existente no parágrafo relevante]*

Aplicar [nome de fantasia] (aproximadamente 1 cm de creme) numa camada fina, uma vez por dia, com os dedos, nas zonas da pele da região genital feminina externa afetadas pela doença, e esfregar com cuidado.

A dose máxima é uma vez por dia.

[nome de fantasia] não deve ser aplicado intravaginalmente ou noutras partes da região genital interna.

Na maioria dos casos, [nome de fantasia] é utilizado durante 2 a 3 semanas. Não se recomenda uma aplicação durante mais de 4 semanas devido à potencial exposição sistémica ao estradiol durante o tratamento. Além disso, devido ao teor do corticosteroide prednisolona no [nome de fantasia], pode ocorrer atrofia cutânea com a utilização prolongada, aumentando ainda mais a exposição sistémica ao estradiol.

*[O texto que se segue deve ser suprimido desta secção]*

O médico decidirá quanto à duração do tratamento e se é necessário tratamento adicional com um creme de estradiol de dose alta e sem corticosteroides, ou com um creme sem substâncias ativas.

*[O texto que se segue deve ser inserido nesta secção]*

[nome de fantasia] não deve ser utilizado em crianças ou adolescentes.

### **Secção 4.3    Contraindicações**

*[Esta secção deve conter todo o texto seguinte]*

[nome de fantasia] não deve ser utilizado nos seguintes casos:

- hipersensibilidade conhecida ao estradiol, prednisolona, álcool cetilestearílico ou a qualquer um dos excipientes de [nome de fantasia] .
- tumores benignos ou malignos estrogénio-dependentes diagnosticados ou suspeitos (por exemplo, leiomioma uterino, cancro do endométrio)
- história de tumores malignos estrogénio-dependentes
- Hemorragia vaginal não especificada
- Hiperplasia do endométrio não tratada
- Doenças da pele na região genital externa causadas por infeções bacterianas, fúngicas ou virais

### **Secção 4.4    Advertências e precauções especiais de utilização**

*[O texto que se segue deve ser inserido nesta secção. O texto relevante existente deve ser modificado em conformidade]*

A terapêutica com [nome de fantasia] só deve ser administrada quando associada a monitorização clínica. Em caso de ocorrência de hemorragia genital, o tratamento deve ser interrompido e o motivo investigado (o que pode incluir ecografia vaginal e biopsia do endométrio) para excluir a hipótese de hiperplasia ou malignidade do endométrio.

A estimulação por estrogénios isolados pode conduzir a transformação pré-maligna nos focos residuais de endometriose. Por conseguinte, aconselha-se precaução na administração deste medicamento a mulheres que foram submetidas a histerectomia devido a endometriose, especialmente se for conhecida a existência de endometriose residual.

*[O texto que se segue deve ser suprimido desta secção]*

[nome de fantasia] só pode ser utilizado com cuidado especial, após uma meticulosa avaliação clínica dos riscos e benefícios, nos seguintes casos:

- história de tumores malignos estrogénio-dependentes
- tumores do útero (leiomioma, mioma uterino).

A utilização prolongada de [nome de fantasia] em regiões extensas só pode avançar com cuidado especial, após uma meticulosa avaliação clínica dos riscos e benefícios, em casos de:

- endometriose.

*[O texto que se segue deve ser inserido nesta secção. O texto relevante existente deve ser modificado em conformidade]*

[nome de fantasia] não deve ser utilizado imediatamente antes de relações sexuais ou como lubrificante.

*[O texto que se segue deve ser suprimido desta secção]*

Durante a utilização prolongada, é necessária vigilância para a deteção de possíveis efeitos sistémicos. Como precaução, [nome de fantasia] não pode ser utilizado em crianças ou adolescentes.

#### Secção 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

[O texto que se segue deve ser inserido nesta secção]

Não existem dados disponíveis.

[O texto que se segue deve ser suprimido desta secção]

Nenhuma conhecida.

#### Secção 4.8 Efeitos indesejáveis

[O texto que se segue deve ser inserido nesta secção. O texto relevante existente deve ser modificado em conformidade]

É necessária vigilância para a deteção de possíveis efeitos secundários sistémicos e atrofia cutânea. Por conseguinte, sobretudo o uso prolongado (>4 semanas) não é recomendado.

Classe de sistemas de órgãos (MedDRA)	Pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ )	Muito raros ( $< 1/10\ 000$ )
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Irritação cutânea transitória e ligeira (por exemplo, ardor e eritema).	Reação cutânea de hipersensibilidade (eczema alérgico de contacto)
Doenças dos órgãos genitais e da mama	<i>Spotting</i>	

[...]

[O texto que se segue deve ser inserido nesta secção.]

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V\\*](#).

[\*For the printed material, please refer to the guidance of the annotated QRD template.]



## Secção 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

[...]

### Estradiol

[O texto que se segue deve ser inserido nesta secção. O texto relevante existente é modificado em conformidade]

[nome de fantasia] contém 17 $\beta$ -estradiol (0,005%) como substância ativa. O estradiol é o mais potente estrogénio natural com ação intracelular.

[O texto que se segue deve ser suprimido desta secção.]

Além dos seus efeitos hormonais típicos durante o período reprodutor, concentrações mais elevadas de estradiol também exercem efeitos característicos na pele. Com uma administração de cerca de  $\geq 0,01\%$  por via tópica ou sistémica, o estradiol alarga os vasos capilares e promove a perfusão sanguínea geral. Os estrogénios estimulam a proliferação de células epiteliais na região genital e no trato urinário, além de aumentarem a síntese do colagénio na pele.

Tal como outras hormonas esteroides, o estradiol atua diretamente na informação genética (ADN) através de recetores específicos, na sequência de administração sistémica. Assim, o estradiol afeta a transcrição (síntese do ARN) e, por conseguinte, estimula a síntese de proteínas específicas. Além disso, o estradiol tem também efeitos rápidos e não genómicos (transdução do sinal).

[...]

### Prednisolona

[O texto que se segue deve ser inserido nesta secção. O texto relevante existente deve ser modificado em conformidade]

De acordo com o sistema de classificação padronizado atual dos corticosteroides tópicos, ou seja, fracas (I), moderadamente potentes (II), potentes (III) e muito potentes (IV), a prednisolona – aparentada da hidrocortisona natural (= cortisol) – pertence ao primeiro grupo. Assim, a prednisolona é particularmente adequada para o tratamento de dermatoses inflamatórias em áreas problemáticas, na medida em que possui propriedades anti-inflamatórias, antialérgicas e antipruriginosas fracas.

## Secção 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Estradiol

[O texto que se segue deve ser inserido nesta secção. O texto relevante existente deve ser modificado em conformidade]

Não foram efetuados estudos sobre a absorção dérmica do estradiol na região genital feminina externa com [nome de fantasia].

[...]

## II. Folheto Informativo

*[A informação do medicamento existente deve ser alterada (inserção, substituição ou supressão do texto conforme adequado) de modo a refletir o texto acordado, conforme apresentado abaixo]*

### 1. O QUE É [nome de fantasia] E PARA QUE É UTILIZADO

[nome de fantasia] é um medicamento que contém estradiol e prednisolona.

#### Indicações terapêuticas (áreas de utilização):

*[O texto da indicação deve ser suprimido e substituído pelo texto que se segue]*

Para o tratamento externo inicial de curta duração de doenças cutâneas agudas, ligeiras, inflamatórias, com ardor e comichão da região genital feminina externa, para as quais os corticosteroides de ação fraca e o estradiol são indicados, em mulheres depois da menopausa.

*[O texto que se segue deve ser suprimido]*

O creme [nome de fantasia] é utilizado em mulheres para o tratamento de distúrbios de atrofia da vulva atribuíveis à deficiência de estrogénios e para *Lichen sclerosus* (sinais de pele com comichão de longa duração) nos genitais externos.

### 2. ANTES DE UTILIZAR [nome de fantasia]

#### Não utilize [nome de fantasia]

*[Esta secção deve ter apenas todo o texto que se segue]*

- se sabe que tem alergia (hipersensibilidade) ao estradiol, prednisolona, álcool cetilestearílico ou a qualquer outro componente deste medicamento
- se tem um tumor benigno ou maligno que é sensível a estrogénios, tais como fibroides no interior do útero ou uterinos ou cancro do revestimento do útero, ou se há suspeita de que possa ter
- se alguma vez desenvolveu tumores malignos que são sensíveis a estrogénios
- se sofre de hemorragia vaginal não explicada
- se sofre de uma hiperplasia do endométrio não tratada (ou seja, espessamento do revestimento do útero)
- se sofre de doenças da pele na região genital externa causadas por infeções bacterianas, fúngicas ou virais.

## **Tome especial cuidado com [nome de fantasia]**

*[O texto que se segue deve ser inserido nesta secção. O texto relevante existente deve ser modificado em conformidade]*

- Só deve utilizar [nome de fantasia] sob supervisão médica. Em particular, se acontecer uma hemorragia genital inesperada, tem de suspender o tratamento com [nome de fantasia] e consultar um médico
- se sofre ou sofreu de endometriose e foi submetida a uma histerectomia (remoção do útero)
- quando utiliza [nome de fantasia] ao mesmo tempo do que produtos com látex (por exemplo, preservativos, diafragmas). Este medicamento contém componentes inativos (sobretudo estearatos) que podem reduzir a funcionalidade destes produtos, tornando-os menos fiáveis.
- Não deve utilizar [nome de fantasia] imediatamente antes de relações sexuais ou como lubrificante.

*[O texto que se segue deve ser suprimido]*

Durante a utilização prolongada, deve estar atenta a possíveis efeitos secundários sistémicos (que afetam o corpo inteiro).

Como precaução, [nome de fantasia] não pode ser utilizado em crianças ou adolescentes.

[...]

### **3. COMO UTILIZAR [nome de fantasia]**

[...]

*[O texto que se segue deve ser inserido nesta secção. O texto relevante existente deve ser modificado em conformidade]*

[nome de fantasia] é aplicado numa camada fina (um fio de pomada com cerca de 1 cm de comprimento) nas zonas da pele da região genital feminina externa afetadas, uma vez por dia, com os dedos e, de seguida, cuidadosamente esfregado. [nome de fantasia] não deve ser aplicado intravaginalmente ou noutras partes da região genital interna.

A dose máxima é uma vez por dia.

Na maioria dos casos, [nome de fantasia] é utilizado durante 2 a 3 semanas. Não se recomenda uma utilização durante mais de 4 semanas.

*[O texto que se segue deve ser suprimido]*

O seu médico decidirá durante quanto tempo deve utilizar o creme e se é necessário tratamento adicional com um creme de estradiol de dose alta e sem corticosteroides ou com um creme sem substâncias ativas.

*[O texto que se segue deve ser inserido]*

[nome de fantasia] não deve ser utilizado em crianças ou adolescentes.

[...]

#### **4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS**

[...]

*[O texto que se segue deve ser suprimido]*

Numa utilização prolongada (superior a 4 semanas), deve estar atenta a possíveis efeitos secundários sistémicos (por exemplo, dor torácica) e atrofia cutânea.

[...]

*[O texto que se segue deve ser inserido]*

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu <médico> <,> <ou> <farmacêutico> <ou enfermeiro>. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)\*. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

[\*For the printed material, please refer to the guidance of the annotated QRD template.]

## **Anexo IV**

### **Condições para as Autorizações de Introdução no Mercado**

### Condições para as Autorizações de Introdução no Mercado

As Autoridades Nacionais Competentes dos Estados-Membros ou dos Estados-Membros de referência, sempre que aplicável, devem assegurar que as seguintes condições são cumpridas pelos titulares das AIM:

Condições	Data
<p><i>Para medicamentos contendo estradiol a 0,01% p/p para utilização tópica</i></p> <p>A duração máxima de um regime de tratamento com medicamentos contendo estradiol a 0,01% p/p para utilização tópica está limitada a 4 semanas (utilização não repetida). Por conseguinte, os tamanhos de embalagem de 100 g devem ser retirados de todos os Estados-Membros da UE onde estão, atualmente, autorizados.</p>	<p>No prazo de 3 meses a contar da Decisão da Comissão</p>
<p><i>Para medicamentos contendo estradiol a 0,01% p/p para utilização tópica</i></p> <p>Na medida em que a duração máxima de um regime de tratamento com medicamentos contendo estradiol a 0,01% p/p para utilização tópica está limitada a 4 semanas (utilização não repetida), os titulares das AIM devem fornecer um plano detalhado, incluindo prazos curtos e precisos relativamente à adaptação do tamanho de embalagem mais pequeno (25 g) e à retirada dos tamanhos de embalagem de 35 g e 50 g, em todos os Estados-Membros da UE onde estão, atualmente, autorizados.</p>	<p>No prazo de 3 meses a contar da Decisão da Comissão</p>