

Anexo I

Lista de medicamentos e apresentações

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	DCI + Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Áustria	Pharmazeutische Fabrik Montavit Ges.M.B.H	Montadiol	Estradiol hemihidrato 0,1033 mg/g	Creme	Uso vaginal
Áustria	Pharmazeutische Fabrik Montavit Ges.M.B.H	Linoladiol	Estradiol hemihidrato 0,1033 mg/g	Emulsão vaginal	Uso vaginal
Bulgária	Dr. August Wolff Gmbh & Co. Kg Arzneimittel	Линоладиол N	Estradiol hemihidrato 0,01033 g/100 g	Creme vaginal	Uso vaginal
Croácia	Dr. August Wolff Gmbh & Co. Kg Arzneimittel	Linoladiol	Estradiol hemihidrato 0,01033 g	Creme vaginal	Uso vaginal
República Checa	Dr. August Wolff Gmbh & Co. Kg Arzneimittel	Linoladiol N	Estradiol hemihidrato 0,01033 g/100 g	Creme vaginal	Uso vaginal
Estónia	Dr. August Wolff Gmbh & Co. Kg Arzneimittel	Linoladiol N	Estradiol hemihidrato 0,01033 g/100 g	Creme vaginal	Uso vaginal
Alemanha	Dr. August Wolff Gmbh & Co. Kg Arzneimittel	Estradiol-Hemihydrat Wolff	Estradiol hemihidrato 0,01033 g/100 g	Creme vaginal	Uso vaginal
Alemanha	Dr. August Wolff Gmbh & Co. Kg Arzneimittel	Linoladiol N	Estradiol hemihidrato 0,01033 g/100 g	Creme vaginal	Uso vaginal
Hungria	Dr. August Wolff Gmbh & Co. Kg Arzneimittel	Linoladiol	Estradiol hemihidrato 0,01033 g/100 g	Creme vaginal	Uso vaginal
Letónia	Dr. August Wolff Gmbh & Co. Kg Arzneimittel	Linoladiol N	Estradiol hemihidrato 0,01033 g	Creme vaginal	Uso vaginal
Lituânia	Dr. August Wolff Gmbh & Co. Kg Arzneimittel	Linoladiol N	Estradiol hemihidrato 0,01033 g/100 g	Creme vaginal	Uso vaginal
Eslováquia	Dr. August Wolff Gmbh & Co. Kg Arzneimittel	Linoladiol N	Estradiol hemihidrato 0,01033 g	Creme vaginal	Uso vaginal

Anexo II
Conclusões científicas

Conclusões científicas

Em 4 de abril de 2019, a CE desencadeou um procedimento ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE e solicitou ao PRAC que avaliasse o impacto das preocupações supracitadas na relação benefício-risco dos medicamentos que contêm estradiol (0,01 % m/m) para uso tópico e que emitisse uma recomendação sobre se a(s) autorização(ões) de introdução no mercado destes medicamentos deveria(m) ser mantida(s), alterada(s), suspensa(s) ou revogada(s).

O PRAC adotou uma recomendação em 16 de janeiro de 2020, que foi em seguida examinada pelo CMDh, em conformidade com o artigo 107.º-K da Diretiva 2001/83/CE.

Resumo da avaliação científica pelo PRAC

O princípio ativo destes medicamentos é o estradiol-17 β sintético, química e biologicamente idêntico ao estradiol humano endógeno, que é responsável pelas características sexuais femininas primárias e secundárias. Após a aplicação vaginal, o estradiol é absorvido pelo epitélio vaginal, onde provoca o aumento do número de células superficiais e intermédias e diminui o número de células basais. Destina-se a aliviar os sintomas da atrofia vaginal ou da síndrome geniturinária na menopausa, que é definida como um complexo de sintomas e sinais associados à diminuição do estrogénio e de outros esteroides sexuais que envolvem alterações nos lábios maiores/menores, no clítoris, no vestíbulo/introito, na vagina, na uretra e na bexiga.

Esta revisão foi iniciada após os dados terem revelado um elevado nível plasmático de estradiol (comparável aos níveis de estradiol dos medicamentos para terapêutica hormonal de substituição (THS) sistémica), acima dos valores do intervalo de referência dos níveis séricos de estradiol pós-menopáusicos descritos na literatura (de 10 a 50 pg/mL), após administração vaginal dos medicamentos contendo 100 microgramas de estradiol *por grama*.

Em 4 de abril de 2019, a CE desencadeou uma consulta ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE e solicitou ao PRAC que avaliasse o impacto das preocupações supracitadas na relação benefício-risco dos medicamentos que contêm estradiol (0,01 % m/m) para uso tópico e que emitisse uma recomendação sobre se a(s) autorização(ões) de introdução no mercado relevante(s) deveria(m) ser mantida(s), alterada(s), suspensa(s) ou revogada(s).

O âmbito deste procedimento está limitado a medicamentos que contêm estradiol (0,01 % m/m) para uso tópico (creme, emulsão).

Os medicamentos são comercializados na Áustria, Bulgária, Croácia, República Checa, Estónia, Alemanha, Hungria, Letónia, Lituânia e Eslováquia.

Em 9 de dezembro de 2019, um titular da AIM (Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel) apresentou fundamentos pormenorizados para a reavaliação da recomendação do PRAC sobre as conclusões retiradas do estudo farmacocinético (estudo SCO 5109), a aplicabilidade da informação principal dos medicamentos de THS à informação dos medicamentos que contêm estradiol (0,01% m/m) para uso tópico e sobre a proporcionalidade das medidas de minimização do risco recomendadas pelo PRAC.

Com base em todos os dados disponíveis e tendo avaliado cuidadosamente os fundamentos da reavaliação, o PRAC manteve a sua posição de que a exposição sistémica ao estradiol acima do intervalo pós-menopáusico normal após uma administração única de medicamentos contendo estradiol (0,01% m/m) para o uso tópico levanta sérias dúvidas sobre os riscos para a segurança destes medicamentos, uma vez que as reações adversas associadas à exposição sistémica ao estradiol não podem ser excluídas com base nos dados disponíveis.

Com efeito, foi observado um aumento significativo do estradiol sistémico até cinco vezes acima do limite superior dos níveis séricos de estradiol pós-menopáusicos de referência de 10-20 pg/mL, bem como um aumento acima do limite de referência superior de 50 pg/mL. Além disso, são observados níveis elevados de estradiol acima dos níveis menopáusicos até 36 horas após a administração.

Apesar de os dados disponíveis serem limitados, pois não foram realizados estudos de determinação da dose e foi realizado apenas um estudo clínico controlado por placebo para apoiar a eficácia num grupo limitado de doentes e com um tempo de utilização limitado (4 semanas), considera-se que a eficácia está suficientemente demonstrada em comparação com o placebo durante um período de 4 semanas de tratamento na indicação autorizada.

Em termos de segurança, embora exista uma grande exposição pós-comercialização, não é possível tirar conclusões definitivas sobre o perfil de segurança acima de 4 semanas com base apenas em relatórios de segurança de casos individuais e devido ao número reduzido de casos notificados.

No entanto, tal não pode ser interpretado como uma garantia da ausência de risco. Tendo em consideração a natureza destes medicamentos (tópicos) e o facto de estarem no mercado há décadas, pode-se presumir que existe um nível considerável de subnotificação de reações adversas medicamentosas (RAM). Prevê-se que a maioria dos doentes tratados com estradiol a 0,01% m/m pertença a uma faixa etária superior e sofra de doenças subjacentes, o que poderia tornar menos provável a identificação de efeitos adversos potencialmente relacionados com a exposição ao estradiol e a notificação dos mesmos.

Foram encontrados casos notificados de RAM sistémicas após a aplicação tópica de creme de estradiol a 0,01% m/m na EudraVigilance.

Nestes casos, foram notificadas reações graves principalmente relacionadas com riscos que se sabe estarem associados ao uso de estradiol na THS sistémica (cancro da mama, acidentes vasculares cerebrais e espessamento endometrial). No entanto, na maioria destes casos, a THS sistémica foi utilizada concomitantemente, tendo sido também descrito o uso a longo prazo de creme com elevada concentração de estradiol. Contudo, não foi possível excluir um efeito aditivo potencial do creme vaginal de estradiol aos riscos associados à THS.

A maioria de todos os casos notificados tem vários fatores de confundimento, e não se podem excluir as RAM sistémicas relacionadas apenas com medicamentos contendo 100 microgramas de estradiol por grama para uso intravaginal. No entanto, uma vez que se sabe que existe subnotificação especialmente para medicamentos tópicos, e considerando a população-alvo (mulheres pós-menopáusicas com muitos medicamentos e fatores de risco concomitantes), a ausência de casos notificados sem fatores de confundimento não pode ser explicada como ausência de risco. Além disso, os sinais de acontecimentos de interesse especial como o carcinoma, são geralmente difíceis de identificar, sobretudo com um conjunto de dados limitado. Embora não tenha sido possível identificar nenhuma nova preocupação relevante em matéria de segurança dada a escassez dos dados reportados atualmente disponíveis, não se podem tirar conclusões definitivas sobre a segurança dos medicamentos contendo estradiol a 0,01 % m/m para uso tópico no cenário de pós-comercialização.

Os dados de segurança disponíveis na literatura também são extremamente escassos. O único estudo (SCO 5174) que identificou 83 RAM não graves em 29 dos 51 doentes tratados foi de apenas 4 semanas de tratamento. Além disso, a exposição a longo prazo a medicamentos contendo estradiol a 0,01 % m/m para uso tópico não está documentada. A maioria dos estudos existentes centrou-se em medicamentos com baixa dose de estradiol, que revelaram características diferentes dos medicamentos com doses mais elevadas de estradiol. No geral, embora a revisão da literatura não tenha revelado nenhuma nova preocupação em matéria de segurança, as informações de segurança

sobre os medicamentos contendo estradiol a 0,01 % m/m para uso tópico quando utilizados a longo prazo são ainda escassas.

O PRAC consultou um grupo de especialistas *ad hoc* composto por ginecologistas e representantes de doentes sobre o uso clínico destes medicamentos, bem como a duração da sua utilização. No geral, os especialistas concordaram que o uso tópico de medicamentos contendo uma elevada dosagem de estradiol para o tratamento da atrofia vaginal em mulheres pós-menopáusicas é visto como uma opção terapêutica limitada de segunda linha, com benefícios e riscos incertos em comparação com medicamentos tópicos de baixa dose. Além disso, os especialistas consideraram que o uso destas preparações de doses elevadas para aplicação tópica deveria ser limitado a um máximo de 4 semanas, em particular atendendo aos níveis de exposição sistémica atingidos e aos dados muito limitados disponíveis sobre o perfil de segurança da utilização a longo prazo.

Tendo em conta os elementos acima mencionados, em particular a gravidade dos efeitos indesejáveis associados à exposição sistémica ao estradiol (por exemplo, risco de tromboembolismo venoso, acidente vascular cerebral, cancro do ovário, carcinoma do endométrio) bem como o facto de estes medicamentos se destinarem a atuar localmente e a utilização prevista (tratamento tópico dos sintomas de atrofia vaginal devido à deficiência de estrogénio), o PRAC manteve a sua posição segundo a qual o uso destes medicamentos deve ser limitado a um único tratamento até 4 semanas.

Se os sintomas persistirem para além das 4 semanas, devem ser consideradas terapêuticas alternativas.

O PRAC também avaliou a adequação do tamanho das embalagens dos medicamentos e concluiu que o tamanho da embalagem de 25 g é o tamanho adequado para o ciclo de tratamento de 4 semanas. As embalagens com tamanho superior a 25 g podem levar a um uso mais prolongado do produto para além das 4 semanas, pelo que estas embalagens não devem ser autorizadas.

O PRAC também solicitou que a informação do medicamento fosse atualizada tendo em conta o conhecimento clínico atual sobre a segurança dos medicamentos com estrogénio para aplicação vaginal para os quais a exposição sistémica ao estrogénio é superior ao intervalo pós-menopáusico normal, especialmente em relação aos riscos associados, tais como eventos de tromboembolismo, cancro da mama e do endométrio. A informação do medicamento deve seguir os elementos para os medicamentos com estrogénio para aplicação vaginal para os quais a exposição sistémica ao estrogénio é superior ao intervalo pós-menopáusico normal, de acordo com a informação principal do medicamento relativa aos medicamentos de THS. Uma distinção na secção 4.8 do RCM entre os eventos adversos notificados para estes medicamentos e os eventos adversos observados como efeito de classe no tratamento de THS foi considerada suficientemente clara na informação do medicamento.

Para aumentar a sensibilização dos profissionais de saúde e dos doentes para o tempo de utilização limitado a 4 semanas, o PRAC solicitou a inclusão de uma menção de advertência na embalagem exterior e interior dos medicamentos. Além disso, a dosagem dos medicamentos também deve ser apresentada em microgramas *por* grama de creme/emulsão.

Foi também acordada uma comunicação direta com os profissionais de saúde, juntamente com um plano de comunicação, para informar os profissionais de saúde relevantes sobre as novas recomendações e as medidas de minimização do risco.

Fundamentos para a recomendação do PRAC

Considerando que

- O Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância (PRAC) considerou o procedimento nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE para os medicamentos contendo estradiol (0,01% m/m) para uso tópico;
- O PRAC reviu a totalidade dos dados apresentado no que respeita ao risco de reações adversas medicamentosas devido à absorção sistémica de estradiol. Incluem-se aqui as respostas enviadas pelos titulares das autorizações de introdução no mercado, a literatura publicada, as notificações espontâneas, bem como as conclusões de um grupo de especialistas ad hoc composto por ginecologistas e representantes de doentes. O PRAC considerou igualmente os fundamentos apresentados por um titular da AIM (Dr. August Wolff GmbH & Co. KG) como base para o seu pedido de reavaliação da recomendação do PRAC;
- O PRAC considerou que a eficácia dos medicamentos que contêm estradiol (0,01 % m/m) para uso tópico foi suficientemente demonstrada em comparação com o placebo, durante um período de tratamento de 4 semanas, no tratamento dos sintomas da atrofia vaginal devido à deficiência de estrogénio em mulheres pós-menopáusicas;
- Tendo em consideração os dados atualmente disponíveis, o PRAC concluiu que existe uma exposição sistémica acima do intervalo pós-menopáusico normal após o uso tópico de medicamentos contendo estradiol (0,01 % m/m) para uso tópico que justifica medidas de minimização do risco.
- O PRAC observou que os dados de segurança e de eficácia relativos ao tratamento durante um período superior a 4 semanas, bem como o uso repetido de medicamentos contendo estradiol (0,01 % m/m) para uso tópico, são escassos ou extremamente limitados. Por conseguinte, dada a limitação dos dados, a exposição sistémica ao estradiol acima do intervalo pós-menopáusico normal relacionada com estes medicamentos e os riscos associados à exposição sistémica ao estrogénio, estes medicamentos devem ser utilizados apenas por um único período de tratamento até 4 semanas, no máximo;
- O PRAC também concluiu que a informação do medicamento deve ser atualizada para ter em consideração o conhecimento clínico atual sobre a segurança dos medicamentos com estrogénio para aplicação vaginal para os quais a exposição sistémica ao estrogénio é superior ao intervalo pós-menopáusico normal, especialmente em relação aos riscos de eventos de tromboembolismo, cancro da mama e do endométrio;
- Para minimizar o risco de uso prolongado ou repetido e para garantir a adesão dos doentes ao tempo de utilização recomendado, o tamanho máximo da embalagem do medicamento autorizado não deve exceder 25 g;
- Por último, o PRAC concluiu que a informação do medicamento deve ser atualizada para aumentar a sensibilização sobre a dosagem destes medicamentos e sobre o período máximo de tratamento. Além disso, foi acordada uma comunicação dirigida aos profissionais de saúde para destacar o uso restrito e as advertências, juntamente com os calendários para a sua distribuição.

Tendo em conta o que precede, o PRAC concluiu, tendo em consideração os dados disponíveis, incluindo os fundamentos pormenorizados apresentados pela Dr. August Wolff GmbH & Co. KG durante a fase de reavaliação, que a relação benefício-risco dos medicamentos contendo estradiol (0,01 % m/m) para uso tópico permanece favorável, sob reserva das alterações à informação do medicamento e outras medidas de minimização do risco, conforme descrito nesta recomendação.

Parecer do CMDh

Tendo revisto a recomendação do PRAC, o CMDh concorda com as conclusões gerais do PRAC e os fundamentos da sua recomendação.

Conclusão geral

Consequentemente, o CMDh considera que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm estradiol (0,01 % m/m) para uso tópico permanece favorável, sob reserva das alterações à informação do medicamento descritas anteriormente.

Por conseguinte, o CHMP recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado dos medicamentos contendo estradiol (0,01% m/m) para uso tópico.

Anexo III

Alterações às secções relevantes da Informação do Medicamento

Nota:

Estas alterações às secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento e do folheto informativo são o resultado do procedimento de consulta.

A informação do medicamento poderá ser subsequentemente atualizada pelas autoridades competentes do Estado-Membro, em articulação com o Estado-Membro de referência, conforme adequado, de acordo com os procedimentos definidos no capítulo 4 do título III da Diretiva 2001/83/CE.

A. Resumo das Características do Medicamento

- **Secção 1 Nome do medicamento**

[A dosagem deve ser expressa em microgramas/g nesta secção]

{(Nome de fantasia) dosagem (em microgramas/g)¹ forma farmacêutica}

[...]

- **Secção 4.1 Indicações terapêuticas**

[Todas as frases devem ser removidas desta secção, devendo ser adicionadas as seguintes]

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

A experiência no tratamento de mulheres com mais de 65 anos é limitada.

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

[O texto seguinte deve ser inserido substituindo o texto existente desta secção]

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

Via de administração:

creme para utilização vaginal

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

O aplicador deve ser limpo com água morna após cada utilização.

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

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

A utilização de [Nome de fantasia] juntamente com produtos de látex (p. ex. preservativos, diafragmas) pode reduzir a funcionalidade de tais produtos, tornando-os menos fiáveis, pois [Nome de fantasia] contém excipientes (outros ingredientes, em particular estearatos).

Dose inicial: Uma dose de aplicador cheio (= 2 g de creme) inserida antes do deitar. O creme deve ser aplicado em dias alternados, ou seja, em intervalos de 48 horas durante uma semana.

Dose de manutenção por um período máximo de 2-4 semanas: Uma dose de aplicador cheio (= 2 g de creme) inserida antes do deitar, duas vezes por semana.

[Nome de fantasia] deve ser utilizado por um único período de tratamento com a duração máxima de 4 semanas.

Desconhece-se a segurança endometrial do tratamento prolongado e de ciclos de tratamento repetidos. Tendo em conta que ocorre exposição sistémica durante o tratamento com [Nome de fantasia], não se recomenda o tratamento prolongado por mais de 4 semanas. Não é necessária a

¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/compilation-quality-review-documents-decisions-stylistic-matters-product-information_en.pdf

adição de um progestagénio quando [Nome de fantasia] é utilizado por 4 semanas ou menos. Se os sintomas persistirem para além das 4 semanas, devem ser consideradas terapêuticas alternativas.

Caso ocorra hemorragia inesperada, o tratamento com [Nome de fantasia] tem de ser suspenso até que a causa da hemorragia tenha sido esclarecida (ver secção 4.4 no que respeita à segurança endometrial).

Caso seja esquecida uma dose, esta deve ser aplicada assim que a doente se lembrar. Deve ser evitada uma dose dupla.

A experiência no tratamento de mulheres com mais de 65 anos é limitada.

População pediátrica

[Nome de fantasia] não deve ser utilizado em crianças e adolescentes.

• Secção 4.3 Contraindicações

[O texto seguinte deve ser inserido substituindo o texto existente desta 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 (p. ex. cancro do endométrio);
- Hemorragia genital não diagnosticada;
- Hiperplasia do endométrio não tratada;
- Antecedentes ou presença de tromboembolismo venoso (trombose venosa profunda, embolia pulmonar);
- Distúrbios trombofílicos conhecidos (p. ex. deficiência de proteína C, proteína S ou antitrombina, ver secção 4.4);
- Doença tromboembólica arterial recente ou ativa (p. ex. angina, enfarte do miocárdio);
- Doença hepática aguda ou antecedentes de doença hepática até à normalização dos valores dos testes da função hepática;
- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Porfíria.

• Secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

[O texto seguinte deve ser inserido substituindo o texto existente desta secção]

No tratamento dos sintomas pós-menopáusicos, a terapêutica hormonal de substituição (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 THS sistémica.

Durante o tratamento com [Nome de fantasia], é observado um aumento dos níveis plasmáticos de estradiol acima do intervalo fisiológico de mulheres pós-menopáusicas.

Por conseguinte, por motivos de segurança, a duração máxima do tratamento está limitada a 4 semanas. É necessária vigilância para deteção de possíveis efeitos sistémicos.

Exame médico/seguimento

Antes de iniciar ou reinstituir a terapêutica hormonal de substituição, deve ser obtido o historial médico pessoal e familiar completo. O exame (incluindo o exame pélvico e da mama) deve ser orientado por este historial e pelas contra-indicações e advertências de utilização. Durante o tratamento, recomenda-se consultas de avaliação periódicas com uma frequência e natureza adaptadas a cada mulher. As mulheres devem ser avisadas em relação às alterações na mama que devem notificar ao médico ou enfermeiro. Devem ser realizados exames complementares de diagnóstico, incluindo exames de imagiologia apropriados, p. ex. mamografia, de acordo com as práticas de rastreio atualmente aceites, modificadas de acordo com as necessidades clínicas individuais.

Situações que requerem 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 (fibroma uterino) ou endometriose;
- Fatores de risco para distúrbios tromboembólicos (ver abaixo);
- Fatores de risco para tumores dependentes de estrogénio, por exemplo, hereditariedade de 1.º grau para cancro da mama;
- Hipertensão arterial;
- Doenças hepáticas (p. ex. adenoma hepático);
- Diabetes mellitus com ou sem envolvimento vascular;
- Colelitíase;
- Enxaqueca ou cefaleia (grave);
- Lúpus eritematoso sistémico;
- Antecedentes de hiperplasia do endométrio (ver abaixo);
- Epilepsia;
- Asma;
- Otosclerose.

Motivos para a suspensão imediata da terapêutica

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

- Icterícia ou deterioração da função hepática;
- Aumento significativo da tensão arterial;
- Nova ocorrência de cefaleia de tipo enxaqueca;

- Gravidez.

Hiperplasia e carcinoma do endométrio

Em mulheres com o útero intacto, o risco de hiperplasia e carcinoma do endométrio aumenta quando os estrogénios são administrados isoladamente durante períodos 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 a interrupção do tratamento, o risco permanece elevado durante, pelo menos, 10 anos.

As estimativas de risco foram obtidas a partir da exposição sistémica (THS). A segurança endometrial de [Nome de fantasia] durante o tratamento prolongado e ciclos de tratamento repetidos não foi investigada em estudos clínicos, sendo, por conseguinte, desconhecida. Tendo em conta que ocorre exposição sistémica durante o tratamento com [Nome de fantasia], não se recomenda o tratamento prolongado para além de um único tratamento por um período máximo de 4 semanas (ver secção 4.2).

Caso ocorra hemorragia ou *spotting* (pequenas perdas de sangue) em qualquer momento durante a terapêutica, ou que continuem após o tratamento, a causa deve ser investigada, o que pode incluir a realização de uma biópsia do endométrio para excluir doença maligna do endométrio.

A mulher deve ser aconselhada a contactar o médico caso ocorra hemorragia ou pequenas perdas de sangue durante o tratamento com [Nome de fantasia].

A estimulação com estrogénios sem oposição pode conduzir a transformação pré-maligna ou 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.

Cancro da mama

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

O ensaio WHI (*Women's Health Initiative*) não detetou nenhum aumento do risco de cancro da mama em mulheres histerectomizadas em THS com estrogénios isolados. Em estudos observacionais foi notificado 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 de estrogénio-progestagénio.

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

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

Cancro do ovário

O cancro do ovário é muito mais raro do que o cancro da mama.

As evidências epidemiológicas de uma grande meta-análise sugerem um ligeiro aumento do risco em mulheres que tomam THS com estrogénios isolados ou THS combinada com estrogénio-progestagénio,

que se torna aparente após 5 anos de utilização e que diminui com o tempo após a interrupção do tratamento.

Alguns outros estudos, incluindo o ensaio WHI, sugerem que a utilização de THS combinada pode estar associada a um risco semelhante ou ligeiramente menor (ver secção 4.8).

Tromboembolismo venoso

A THS está associada a um risco 1,3 a 3 vezes superior 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. Por isso, a THS está contraindicada nestas doentes (ver secção 4.3).

Os fatores de risco geralmente reconhecidos para ocorrência de TEV incluem: utilização de estrogénios, idade mais avançada, cirurgia grande, imobilização prolongada, obesidade (IMC > 30 kg/m²), período de gravidez/pós-parto, lúpus eritematoso sistémico (LES) e cancro. Não existe consenso quanto ao possível papel das veias varicosas no TEV.

Tal como em todos os doentes no pós-operatório, devem ser consideradas medidas profiláticas para prevenir o TEV pós-cirúrgico. Se for necessária imobilização prolongada após uma cirurgia eletiva, recomenda-se a interrupção de [Nome de fantasia]. Em mulheres sem historial pessoal de TEV, mas com um familiar em primeiro grau com historial de trombose em idade jovem, pode ser efetuado o rastreio após aconselhamento cuidadoso sobre as suas limitações (apenas alguns defeitos trombofílicos são detetados através dos exames de rastreio).

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

Em mulheres que já estejam a receber tratamento crónico com anticoagulantes é necessária uma ponderação cuidadosa da relação risco-benefício da utilização de THS.

Caso se desenvolva TEV após o início da terapêutica, o medicamento deve ser descontinuado. 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).

Doença arterial coronária (DAC)

Não existe evidência proveniente de ensaios aleatorizados controlados de uma proteção contra o enfarte do miocárdio em mulheres com ou sem DAC existente que receberam THS combinada com estrogénio-progestagénio ou com estrogénios isolados.

De acordo com dados controlados e aleatorizados não foi detetado qualquer risco aumentado de DAC em mulheres histerectomizadas que utilizam a terapêutica com estrogénios isolados.

Acidente vascular cerebral isquémico

A terapêutica combinada com estrogénio-progestagénio e a terapêutica com estrogénios isolados estão associadas a um aumento de até 1,5 vezes no risco de AVC isquémico. O risco relativo não se altera com a idade nem com o tempo desde a menopausa. No entanto, como o risco base de acidente vascular cerebral (AVC) é fortemente dependente da idade, o risco global de AVC nas mulheres que utilizam THS irá aumentar com a idade.

Outras condições

Os estrogénios podem provocar retenção de líquidos, pelo que as doentes com disfunção cardíaca ou renal deverão 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 dos triglicéridos plasmáticos originando pancreatites durante a terapêutica com estrogénios em mulheres com esta patologia.

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, refletindo a TBG elevada. As concentrações de T4 livre e T3 livre permanecem inalteradas. Outras proteínas de ligação podem apresentar-se elevadas no soro, por exemplo a globulina de ligação aos corticoides (CBG) e a globulina de ligação às hormonas sexuais (SHBG), o que origina um aumento em circulação dos corticosteroides e dos esteroides sexuais, respetivamente. As concentrações de hormonas livres ou biologicamente ativas permanecem inalteradas. Outras proteínas do plasma podem estar aumentadas (angiotensinogénio/substrato da renina, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina).

A utilização da THS não melhora a função cognitiva. Existem algumas evidências, derivadas do ensaio WHI, de um aumento provável do risco de demência em mulheres que iniciam THS contínua, combinada ou apenas com estrogénios, depois dos 65 anos.

Acontecimentos adversos locais

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

Excipientes álcool benzílico e álcool cetilestearílico

[Para medicamento Montavit, deve ser utilizada apenas a frase seguinte em vez da frase anterior]

Excipientes álcool benzílico, álcool cetilestearílico e propilenoglicol

Este medicamento contém [quantidade em mg] de álcool benzílico por dose aplicada. O álcool benzílico pode causar irritação local ligeira.

Este medicamento contém álcool cetilestearílico, que pode causar irritação cutânea local (por exemplo, dermatite de contacto).

[Para medicamento Montavit, deve ser adicionada aqui a seguinte menção]

Este medicamento contém [quantidade em mg] de propilenoglicol por dose aplicada

• Secção 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

[O texto seguinte deve ser inserido substituindo o texto existente desta secção]

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.

Através da administração vaginal, o efeito de primeira passagem no fígado é evitado e, conseqüentemente, os estrogénios aplicados por via vaginal podem ser menos afetados por indutores enzimáticos do que as hormonas orais.

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

[O texto abaixo deve ser inserido nesta secção e o texto existente deve ser eliminado]

Gravidez

[Nome de fantasia] não é indicado durante a gravidez. Caso ocorra gravidez durante o tratamento com [Nome de fantasia], este deve ser interrompido imediatamente. Os resultados da maioria dos estudos epidemiológicos realizados até à data, relevantes para a exposição fetal inadvertida a estrogénios, não indicam quaisquer efeitos teratogénicos ou fetotóxicos.

Amamentação

[Nome de fantasia] não deve ser utilizado durante a amamentação.

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

[O texto abaixo deve ser inserido nesta secção e o texto existente deve ser eliminado]

É improvável que [Nome de fantasia] tenha qualquer efeito no estado de vigília ou na coordenação.

- **Secção 4.8 Efeitos indesejáveis**

[O texto abaixo deve ser inserido nesta secção e o texto existente deve ser eliminado]

Experiência pós-comercialização

Foram notificados os seguintes efeitos indesejáveis relacionados com [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 ligeira e transitória (p. ex. prurido, ardor). Corrimento ligeiro	Reação cutânea de hipersensibilidade (eczema de contacto alérgico)

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

Classe de sistemas de órgãos	Frequentes ≥1/100 a <1/10 (≥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 de humor
Doenças do sistema nervoso		Tonturas, cefaleia, enxaqueca, ansiedade
Afeções oculares		Intolerância a lentes de contacto
Vasculopatias		Trombose venosa, embolia pulmonar
Doenças gastrointestinais		Náuseas, distensão, 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 diminuição), aumento dos triglicéridos	

Outros riscos

Foram notificadas outras reações adversas associadas ao tratamento com estrogénio/progestagénio.

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

Risco de cancro da mama

- Nas mulheres a utilizar terapêutica combinada com estrogénio-progestagénio durante mais de 5 anos, foi notificado um risco duas vezes superior de diagnóstico de cancro da mama.
- Qualquer aumento do risco em utilizadoras de terapêutica com estrogénios isolados é substancialmente inferior ao risco observado nas utilizadoras de terapêutica combinada com estrogénio-progestagénio.
- O nível de risco depende da duração da utilização (ver secção 4.4).
- São apresentados abaixo os resultados do maior ensaio aleatorizado controlado por placebo (estudo WHI) e do maior estudo epidemiológico (MWS).

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

Faixa etária (anos)	Casos adicionais por cada 1000 utilizadoras de THS durante um período de 5 anos*	Razão de risco#	Casos adicionais por cada 1000 utilizadoras de THS durante um período de 5 anos (IC 95 %)
THS com estrogénios isolados			
50 – 65	9 – 12	1,2	1 – 2 (0 – 3)
Terapêutica combinada com estrogénio-progestagénio			
50 – 65	9 – 12	1,7	6 (5 – 7)
*Retirado das taxas de incidência de base em países desenvolvidos. # Razão de risco global. A razão de risco não é constante, mas irá aumentar com o aumento do tempo de utilização 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 nos EUA – Risco adicional de cancro da mama após 5 anos de utilização

Faixa etária (anos)	Incidência por cada 1000 mulheres no braço do placebo ao longo de 5 anos	Razão de risco e IC 95 %	Casos adicionais por cada 1000 utilizadoras de THS durante um período de 5 anos (IC 95 %)
EEC, estrogénios isolados			
50 – 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
EEC + MPA, estrogénios e progestagénios #			
50 – 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)
*Estudo WHI em mulheres sem útero, que não revelou um aumento no risco de cancro da mama.			

Faixa etária (anos)	Incidência por cada 1000 mulheres no braço do placebo ao longo de 5 anos	Razão de risco e IC 95 %	Casos adicionais por cada 1000 utilizadoras de THS durante um período de 5 anos (IC 95 %)
# 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

Mulheres pós-menopáusicas com útero

O risco de cancro do endométrio é de cerca de 5 em cada 1000 mulheres com útero não utilizadoras de THS. Dependendo do tempo de utilização de estrogénios isolados e da dose de estrogénios, o aumento do risco de cancro do endométrio em estudos epidemiológicos variou entre 5 e 55 casos adicionais por cada 1000 mulheres entre 50 e 65 anos de idade.

Cancro do ovário

A utilização de THS com estrogénios isolados ou THS combinada com estrogénio-progestagénio tem sido associada a um ligeiro aumento do risco de cancro do ovário (ver secção 4.4).

Uma meta-análise de 52 estudos epidemiológicos indicou um aumento do risco de cancro do ovário nas mulheres que estavam a utilizar THS, em comparação com as mulheres que nunca tinham usado THS (RR de 1,43, IC 95 %, 1,31-1,56). Nas mulheres com idades entre 50 e 54 anos que tomam THS há 5 anos, isto resulta em cerca de 1 caso adicional por cada 2000 utilizadoras. Nas mulheres com idades entre 50 e 54 anos que não tomam THS, cerca de 2 em cada 2000 mulheres serão diagnosticadas com cancro do ovário ao longo de um período de 5 anos.

Risco de tromboembolismo venoso

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 evento deste tipo é mais provável durante o primeiro ano de terapêutica hormonal (TH) (ver secção 4.4). São apresentados abaixo os resultados dos estudos WHI:

Estudos WHI – Risco adicional de TEV ao longo de 5 anos de utilização

Faixa etária (anos)	Incidência por cada 1000 mulheres no braço do placebo ao longo de 5 anos	Razão de risco e IC 95 %	Casos adicionais por cada 1000 utilizadoras de THS
Apenas estrogénio oral*			
50 – 79	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Terapêutica oral combinada com estrogénio-progestagénio			
50 – 79	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

*Estudo em mulheres sem útero

Risco de doença arterial coronária

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

Risco de AVC isquémico

A utilização de terapêutica com estrogénios isolados e de terapêutica combinada com estrogénio-progestagénio está associada a um aumento de até 1,5 vezes no risco relativo de AVC isquémico. O risco de AVC hemorrágico não aumenta durante a utilização de THS.

O risco relativo não é dependente da idade ou da duração do tratamento, mas o risco de base 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* ao longo de 5 anos de utilização

Faixa etária (anos)	Incidência por cada 1000 mulheres no braço do placebo ao longo de 5 anos	Razão de risco e IC 95 %	Casos adicionais por cada 1000 utilizadoras durante um período de 5 anos
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)
<i>*Não foi feita diferenciação entre AVC isquémico e hemorrágico</i>			

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*.

*[*Para os materiais impressos, consulte as orientações do modelo QRD anotado.]*

- **Secção 4.9 Sobredosagem**

[O texto abaixo deve ser inserido nesta secção. Qualquer secção existente deve ser eliminada.]

Podem ocorrer efeitos indesejáveis - como queixas gastrointestinais, náuseas, etc. - após a administração acidental ou intencional de grandes quantidades de [Nome de fantasia]. O tratamento é sintomático.

- **Secção 5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

[...]

[O texto abaixo deve ser inserido nesta secção.]

O ingrediente ativo, 17 β -estradiol sintético, é química e biologicamente idêntico ao estradiol humano endógeno.

O estrogénio aplicado por via vaginal alivia os sintomas de atrofia vaginal devida a deficiência de estrogénio em mulheres pós-menopáusicas.

O alívio dos sintomas vaginais foi obtido durante as primeiras 4 semanas de tratamento.

- **Secção 5.2 Propriedades farmacocinéticas**

[O texto abaixo deve ser inserido nesta secção. Qualquer secção existente deve ser eliminada.]

Quando aplicado por via vaginal, o estradiol é absorvido a partir do epitélio vaginal e entra na circulação sanguínea em concentrações que estão acima do intervalo observado na pós-menopausa.

Os valores seguintes foram determinados após a administração de uma única dose de 2 g de [Nome de fantasia], equivalente a 200 mcg de E2: $AUC_{0-36} = 1285,2 \text{ pg/ml}\cdot\text{h}$ e $C_{\text{max}} = 103,5 \text{ pg/ml}$. A semivida média geométrica do E2 foi de 5,05 horas, com uma elevada variabilidade interindividual.

No estudo com doses repetidas de quatro semanas, a concentração sérica de estradiol média inicial e a concentração mínima (estimada cerca de 36 horas após a última administração do medicamento do estudo) foram de 6,4 pg/ml e 15,1 pg/ml, respetivamente. Neste estudo não foram medidos quaisquer valores da C_{max} .

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 abaixo deve ser inserido nesta secção. Qualquer secção existente deve ser eliminada.]

O 17 β -estradiol é uma substância bem conhecida. Os estudos não clínicos não forneceram dados adicionais relevantes para a segurança clínica, para além dos já referidos noutras secções do RCM.

B. Rotulagem

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

{NATUREZA/TIPO}

1. NOME DO MEDICAMENTO

{(Nome de fantasia) dosagem (em microgramas/g) forma farmacêutica}

{Substância(s) ativa(s)}

[...]

Texto a incluir no acondicionamento secundário

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

[O texto abaixo deve ser inserido numa caixa nesta secção]

Utilizar apenas por um período máximo de 4 semanas

[...]

Texto a incluir no acondicionamento primário

5. OUTRAS

[O texto abaixo deve ser inserido numa caixa nesta secção]

Utilizar apenas por um período máximo de 4 semanas

C. Folheto informativo

- **Secção 1: O que é [Nome de fantasia] e para que é utilizado**

[O texto abaixo deve ser inserido nesta secção]

[Nome de fantasia] pertence a um grupo de medicamentos chamados terapêutica hormonal de substituição (THS).

É utilizado para aliviar os sintomas da menopausa na vagina, como a secura ou irritação. Em termos médicos, isto designa-se por «atrofia vaginal». É causada pela diminuição dos níveis de estrogénio no organismo. Isto acontece naturalmente após a menopausa.

[Nome de fantasia] atua substituindo o estrogénio que é normalmente 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.

- **Secção 2: O que precisa de saber antes de utilizar [Nome de fantasia]**

[O texto atualmente existente deve ser eliminado desta secção e substituído pelo texto abaixo]

Durante o tratamento com [Nome de fantasia], observa-se um aumento transitório dos níveis plasmáticos de estradiol acima do intervalo fisiológico das mulheres pós-menopáusicas. Por conseguinte, por motivos de segurança, não deve utilizar [Nome de fantasia] durante mais 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 da osteoporose.

Historial médico e exames regulares

A utilização de THS acarreta riscos que devem ser ponderados na decisão de começar a utilizar ou continuar a utilizar [Nome de fantasia].

Antes de iniciar a THS, o seu médico necessitará de saber o seu historial clínico e o da sua família. O seu médico poderá decidir realizar um exame físico. Este pode incluir um exame da mama e/ou um exame interno, se necessário.

Faça regularmente exames de rastreio da mama, conforme recomendado pelo seu médico.

- **Não utilize [Nome de fantasia] se**

algum dos casos seguintes se aplicar a si. Se não está segura de algum dos pontos seguintes, fale com o seu médico antes de utilizar [Nome de fantasia].

Não utilize [Nome de fantasia]

- Se tem alergia (hipersensibilidade) ao estradiol ou a qualquer outro componente de [Nome de fantasia] (indicados na secção 6)
- 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), por exemplo nas pernas (trombose venosa profunda) ou nos pulmões (embolia pulmonar)
- Se tem um problema de coagulação do sangue (como deficiência de 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 seus testes da função hepática não regressaram ao normal
- Se tem um problema raro no sangue denominado «porfíria», que é transmitido por via familiar (hereditária).

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

- o **Quando tomar especial cuidado com [Nome de fantasia]**

Informe o seu médico se alguma vez teve algum dos problemas seguintes antes de iniciar o tratamento, pois estes podem regressar ou piorar durante o tratamento com <Nome de fantasia>. Nesse caso, consulte o seu médico com mais frequência para fazer exames de rotina:

- fibromas no útero;
- crescimento do revestimento do útero fora do útero (endometriose) ou um historial de crescimento excessivo do revestimento do útero (hiperplasia do endométrio);
- risco aumentado de desenvolver coágulos de sangue (ver «Coágulos de sangue numa veia (trombose)»);
- risco aumentado de ter um cancro sensível a estrogénios (como ter uma mãe, irmã ou avó que tiveram cancro da mama);
- tensão arterial alta;
- um problema do fígado, como um tumor benigno do fígado;
- diabetes;
- pedras na vesícula;
- enxaqueca ou dores de cabeça fortes;
- uma doença do sistema imunitário que afeta vários órgãos do corpo (lúpus eritematoso sistémico, LES);
- epilepsia;
- asma;
- uma doença que afeta o tímpano e a audição (otosclerose);
- um nível muito elevado de gordura no sangue (triglicéridos);

- retenção de líquidos devido a problemas cardíacos ou renais;
 - o **Pare de utilizar [Nome de fantasia] e consulte um médico imediatamente**

Se notar algum dos seguintes problemas quando utilizar THS:

- qualquer uma das condições indicadas na secção «NÃO utilize [Nome de fantasia]»;
- amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos (icterícia). Estes podem ser sinais de uma doença do fígado;
- um grande aumento da tensão arterial (os sintomas podem ser dor de cabeça, cansaço, tonturas);
- dores de cabeça do tipo enxaqueca que surgem pela primeira vez;
- se engravidar;
- se notar sinais de um coágulo de sangue, como:
 - inchaço doloroso e vermelhidão nas pernas;
 - dor súbita no peito;
 - dificuldade em respirar;

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

THS e cancro

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

A utilização de THS com estrogénios isolados poderá aumentar o risco de desenvolver espessamento excessivo do revestimento do útero (hiperplasia do endométrio) e cancro do revestimento do útero (cancro do endométrio).

Não é necessária a adição de um progestagénio quando [Nome de fantasia] é utilizado por 4 semanas ou menos. No entanto, quando [Nome de fantasia] é utilizado por um período de tempo mais prolongado do que o recomendado, desconhece-se o risco de espessamento excessivo do revestimento do útero.

Se tiver uma hemorragia ou pequenas perdas de sangue (*spotting*), ou se estas hemorragias persistirem depois de ter deixado de utilizar [Nome de fantasia], deve marcar uma consulta com o seu médico. Pode ser um sinal de que o seu endométrio está a ficar mais espesso.

Cancro da mama

As evidências sugerem que a toma de THS combinada com estrogénio-progestagénio, e possivelmente também de estrogénios isolados, aumenta o risco de cancro da mama. O risco adicional depende da duração da THS. O risco adicional torna-se evidente após alguns anos. Contudo, regressa ao normal alguns anos (no máximo 5) após a interrupção do tratamento.

As 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, cerca de 9 a 17 em cada 1000 mulheres em média serão diagnosticadas com cancro da mama ao longo de um período de 5 anos. Em

mulheres com idades entre 50 e 79 anos que tomam THS com estrogénio-progestagénio durante 5 anos, existirão 13 a 23 casos em cada 1000 utilizadoras (isto é, 4 a 6 casos adicionais).

Faça regularmente um autoexame mamário. Consulte o seu médico caso note alguma alteração, como:

- depressões na pele
- alterações no mamilo

- algum caroço que possa ver ou sentir

Além disso, é aconselhável aderir a programas de mamografia de rastreio caso estejam disponíveis para si. Na mamografia de rastreio, é importante que informe o enfermeiro/profissional de saúde que vai realizar a radiografia de que está a utilizar THS, pois esta medicação pode aumentar a densidade da mama, o que pode afetar o resultado da mamografia. Quando a densidade da mama está aumentada, a mamografia pode não detetar todos os caroços.

Cancro do ovário

O cancro do ovário é raro, muito mais raro do que o cancro da mama. A utilização de THS com estrogénios isolados ou THS combinada com estrogénio-progestagénio foi associada a um ligeiro aumento do risco de cancro do ovário.

O risco de cancro do ovário varia com a idade. Por exemplo, em mulheres com idades entre 50 e 54 anos que não tomam THS, cerca de 2 em cada 2000 mulheres serão diagnosticadas com cancro do ovário ao longo de um período de 5 anos. Em mulheres que tomam THS durante 5 anos, existirão cerca de 3 casos por cada 2000 utilizadoras (isto é, cerca de 1 caso adicional).

Efeito da THS sobre o coração e a circulação

Coágulos de sangue numa veia (trombose)

O risco de coágulos de sangue nas veias é cerca de 1,3 a 3 vezes superior em utilizadoras de THS, em comparação com não utilizadoras, especialmente durante o primeiro ano de terapêutica.

Os coágulos de sangue podem ser graves, e se um se deslocar para os pulmões, pode causar dores no peito, falta de ar, desmaio ou mesmo a 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 durante um longo período de tempo devido a uma grande cirurgia, lesão ou doença (ver também a secção 3, «Se tiver de fazer uma cirurgia»);
- tem excesso de peso grave (IMC >30 kg/m²);
- tem um problema de coagulação do sangue que exige tratamento a longo prazo com um medicamento utilizado para prevenir coágulos sanguíneos;
- algum dos seus familiares mais próximos teve um coágulo sanguíneo na perna, no pulmão ou noutro órgão;
- tem lúpus eritematoso sistémico (LES);
- tem cancro.

Para conhecer os sinais de um coágulo de sangue, consulte «Pare de utilizar [Nome de fantasia] e consulte imediatamente um médico».

Comparação

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

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

Em mulheres com idades entre 50-59 anos que tenham removido o útero e que tomam THS com estrogénios isolados durante 5 anos, existirão 5 a 8 casos em cada 1000 utilizadoras (isto é, 1 caso adicional).

Doença cardíaca (ataque de coração)

Não existem quaisquer evidências de que a THS impedirá um ataque cardíaco.

As mulheres com mais de 60 anos de idade que utilizam THS com estrogénio-progestagénio apresentam uma probabilidade ligeiramente superior de desenvolverem doença cardíaca do que as que não utilizam nenhuma THS.

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

AVC

O risco de sofrer um AVC é cerca de 1,5 vezes superior em utilizadoras de THS do que em não utilizadoras. O número de casos adicionais de AVC devido ao uso de THS aumenta com a idade.

Comparação

Em mulheres com idades entre 50-59 anos que não tomam THS prevê-se que 8 em cada 1000 em média sofram um AVC ao longo de período de 5 anos. 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 adicionais).

Outras condições

A THS não previne a perda de memória. Existem algumas evidências de um risco mais elevado de perda de memória em mulheres que começam a utilizar THS após os 65 anos de idade. Aconselhe-se com o seu médico.

Acontecimentos adversos locais

O aplicador intravaginal pode causar uma pequena lesão local.

Crianças e adolescentes

[Nome de fantasia] não deve ser utilizado em crianças e adolescentes.

- **Outros medicamentos e [Nome de fantasia]**

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

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica e medicamentos à base de plantas ou naturais.

Alguns medicamentos podem interferir com o efeito de [Nome de fantasia]. Isto pode dar origem a hemorragia irregular. Isto aplica-se aos seguintes medicamentos:

- medicamentos para a epilepsia (p. ex. barbituratos, fenitoína e carbamazepina)
- medicamentos para a tuberculose (p. ex. rifampicina e rifabutina)
- medicamentos para tratar a infeção pelo VIH (p. ex. nevirapina, efavirenz, nelfinavir e ritonavir)
- medicamentos à base de plantas contendo erva de S. João (*Hypericum perforatum*)

Testes laboratoriais

Se precisar de fazer análises ao sangue, informe o seu médico ou a equipa do laboratório de que está a utilizar [Nome de fantasia], pois este medicamento pode afetar os resultados de alguns testes laboratoriais.

○ **Gravidez e amamentação**

[Nome de fantasia] destina-se a ser utilizado apenas por mulheres após a menopausa. Se engravidar, pare de utilizar [Nome de fantasia] e consulte o seu médico. [Nome de fantasia] não deve ser utilizado durante a gravidez.

○ **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Nenhum efeito conhecido.

[Nome de fantasia] contém álcool benzílico e álcool cetilestearílico

[Para medicamento Montavit, deve ser utilizada a frase seguinte em vez da frase anterior]

[Nome de fantasia] contém álcool benzílico, álcool cetílico e propilenoglicol

Este medicamento contém [quantidade em mg] mg de álcool benzílico por dose aplicada. O álcool benzílico pode causar irritação local ligeira.

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

[Para medicamento Montavit, deve ser adicionada a frase seguinte]

Este medicamento contém [quantidade em mg] de propilenoglicol por dose aplicada. O propilenoglicol contido neste medicamento pode ter os mesmos efeitos que a ingestão de álcool e aumentar a probabilidade de efeitos indesejáveis. O propilenoglicol pode causar irritação cutânea.

- **Secção 3: Como utilizar [Nome de fantasia]**

[O texto abaixo deve ser inserido nesta secção e o texto existente deve ser eliminado]

Utilize sempre [Nome de fantasia] exatamente como está descrito neste folheto. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O seu médico receitará a menor dose necessária para tratar o seu sintoma, durante o menor período de tempo possível. Fale com o seu médico se achar que esta dose é demasiado forte ou insuficiente.

- Pode começar a utilizar [Nome de fantasia] no dia que for melhor para si.
- [Nome de fantasia] é um creme para utilização vaginal.
- [Nome de fantasia] deve ser aplicado na vagina com um aplicador.
- O aplicador deve ser limpo com água morna após cada utilização.
- Caso o aplicador esteja danificado, não o utilize e informe o fabricante.
- Não utilize [Nome de fantasia] imediatamente antes de ter relações sexuais ou como lubrificante, de modo a evitar possíveis efeitos indesejáveis no parceiro.
- Tome especial cuidado ao utilizar [Nome de fantasia] juntamente com produtos de látex (por exemplo, preservativos, diafragmas), pois o medicamento contém excipientes (outros componentes, em particular estearatos) que podem reduzir a funcionalidade de tais produtos, tornando-os menos fiáveis.
- Se a pele da sua vagina for muito sensível, tenha cuidado ao inserir o aplicador na vagina.

Que dose deve utilizar

- Primeira semana de tratamento:
Insira o conteúdo de 1 aplicador cheio (= 2 g de creme) antes de se deitar, em dias alternados (dois dias entre cada dose).
- Segunda a quarta semanas de tratamento:
Insira o conteúdo de 1 aplicador cheio (= 2 g de creme) antes de se deitar, duas vezes por semana (3 ou 4 dias entre cada dose).

Não utilize [Nome de fantasia] por mais de 4 semanas. Não utilize qualquer conteúdo restante depois de concluir o ciclo de tratamento.

[Nesta secção é inserida a utilização do creme com o aplicador. Esta parte da secção 3 não foi modificada durante este procedimento]

[...]

[O seguinte texto deve ser inserido após a secção «Limpar o aplicador após a utilização»]

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

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

Desconhece-se se o tratamento prolongado ou ciclos de tratamento repetidos irão causar o espessamento do revestimento do útero (hiperplasia do endométrio) e cancro do útero (cancro do endométrio). Por conseguinte, o tratamento prolongado para além de 4 semanas não é recomendado. Se os sintomas de atrofia vaginal persistirem para além das 4 semanas, devem ser consideradas terapêuticas alternativas. Consulte o seu médico.

Se tiver uma hemorragia ou pequenas perdas de sangue (*spotting*), ou se estas hemorragias persistirem depois de ter deixado de utilizar [Nome de fantasia], deve marcar uma consulta com o seu médico. Pode ser um sinal de que o seu endométrio está a ficar mais espesso.

- **Se utilizar mais [Nome de fantasia] do que deveria**

Se utilizar demasiado [Nome de fantasia] numa 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 de [Nome de fantasia] para compensar uma dose que se esqueceu de aplicar. Continue o seu tratamento como normalmente.

- **Se parar de utilizar [Nome de fantasia]**

O seu médico explicar-lhe-á os efeitos de parar o tratamento e quando deve parar. O médico também falará consigo sobre outras possibilidades de tratamento para o seu caso.

- **Se tiver de fazer uma cirurgia**

Se vai ser submetida a uma cirurgia, informe o cirurgião de que está a utilizar [Nome de fantasia]. É possível que tenha de parar de tomar [Nome de fantasia] (ver secção 2, «Coágulos de sangue numa veia»).

- **Secção 4: Efeitos indesejáveis possíveis**

[O texto abaixo deve ser inserido nesta secção e o texto existente deve ser eliminado]

As seguintes doenças foram notificadas com mais frequência em mulheres que utilizam medicamentos de THS comparativamente com mulheres que não utilizam THS:

- cancro da mama
- crescimento anormal ou cancro do revestimento do útero (hiperplasia e carcinoma do endométrio)
- cancro do ovário
- coágulos de sangue nas veias das pernas ou dos pulmões (tromboembolismo venoso)
- doença cardíaca
- AVC
- provável perda de memória caso a THS seja iniciada após os 65 anos de idade

Para mais informações sobre estes efeitos secundários, consultar a secção 2.

Como todos os medicamentos, [Nome de fantasia] pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

São utilizadas as seguintes categorias para expressar a frequência de efeitos indesejáveis:

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

Pouco frequentes: pode ocorrer irritação local ligeira e temporária (p. ex. comichão, ardor) e corrimento ligeiro.

Muito raros: reações alérgicas.

[A frase seguinte deve ser emendada]

Os seguintes efeitos indesejáveis foram notificados com outras THS:

- Doença da vesícula biliar
- Diversas afeções da pele:
 - descoloração da pele, especialmente na cara ou pescoço, conhecida como «manchas/pano da gravidez» (cloasma)
 - nódulos na pele avermelhados e dolorosos (eritema nodoso)
 - erupção cutânea com vermelhidão ou lesões em forma de alvo (eritema multiforme)

Frequentes

Depressão, queda do cabelo, dor nas articulações, câibras nas pernas, hemorragia uterina anómala, dor mamária, sensibilidade mamária, aumento do volume mamário, corrimento mamário, aumento ou diminuição do peso, aumento da gordura no sangue (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 pelos), comichão, erupção na pele, inchaço

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V*. Ao

comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

[*Para os materiais impressos, consulte as orientações do modelo QRD anotado.]

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

Anexo IV

Calendário para a implementação do parecer do CMDh

Calendário para a implementação do parecer do CMDh

Adoção do parecer do CMDh por consenso:	Reunião do CMDh de janeiro de 2020
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos do parecer:	9 de março de 2020
Implementação do parecer pelos Estados-Membros (conforme apropriado em cada Estado-Membro, mediante a apresentação da variação de tipo IB pelo titular da autorização de introdução no mercado):	9 de abril de 2020