



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/48567/2020  
30 de janeiro de 2020

## Limite de quatro semanas para a utilização de cremes de estradiol de dosagem elevada confirmado

Em 16 de janeiro de 2020, o comité de segurança da EMA (PRAC) confirmou a sua recomendação de limitar a utilização de cremes de dosagem elevada contendo 100 microgramas/grama (0,01%) de estradiol a um único período de tratamento de, no máximo, 4 semanas. Esta confirmação surgiu na sequência de um reexame da sua recomendação de outubro de 2019, que foi solicitada por uma das empresas que comercializam o creme de estradiol de dosagem elevada.

O PRAC reviu os dados disponíveis sobre a segurança e a eficácia dos cremes contendo estradiol de dosagem elevada utilizados no tratamento dos sintomas de atrofia vaginal em mulheres pós-menopáusicas. Os dados sobre estes cremes mostram que nas mulheres pós-menopáusicas que os utilizam, os níveis de estradiol no sangue eram superiores aos níveis pós-menopáusicos normais. O PRAC concluiu que a absorção do estradiol para a corrente sanguínea é preocupante e pode resultar em efeitos secundários semelhantes aos observados com a terapêutica hormonal de substituição (THS). Os efeitos secundários da THS tomada por via oral ou utilizada por via transdérmica (como adesivos) incluem tromboembolismo venoso (formação de coágulos sanguíneos nas veias), acidente vascular cerebral, cancro do endométrio (cancro do revestimento do útero) e cancro da mama. Além disso, existem dados de segurança limitados quanto à utilização a longo prazo de cremes de estradiol de dosagem elevada. Por estes motivos, o PRAC recomendou que estes cremes fossem utilizados apenas durante um único período de tratamento de, no máximo, 4 semanas.

O PRAC recomendou que a informação de prescrição destes cremes fosse atualizada com as novas recomendações. A advertência de que o medicamento se destina a ser utilizado durante um único período de tratamento de, no máximo, 4 semanas será colocada na embalagem exterior e interior, e o tamanho da bisnaga será limitado a 25 gramas a fim de evitar a sua utilização por um período superior ao recomendado.

As recomendações do PRAC foram adotadas por consenso pelo CMDh<sup>1</sup> e serão implementadas diretamente a nível nacional.

### Informações para os doentes

- Os cremes de estradiol de dosagem elevada (100 microgramas/grama) aplicados no interior da vagina só devem ser utilizados durante um único período de tratamento de, no máximo,

---

<sup>1</sup> Grupo de Coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado – Medicamentos para uso humano



4 semanas. Tal deve-se ao facto de a hormona estradiol nestes cremes poder ser absorvida para a corrente sanguínea e aumentar o risco de efeitos secundários.

- Não utilize um creme de estradiol de dosagem elevada se já estiver a tomar outro medicamento de THS (terapêutica hormonal de substituição).
- Caso tenha alguma questão sobre o tratamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

### **Informações para os profissionais de saúde**

- Os cremes de estradiol de dosagem elevada (100 microgramas/grama) não devem ser prescritos por um período superior a um único período de tratamento de 4 semanas devido aos riscos associados à exposição sistémica ao estradiol.
- Os dados de farmacocinética sobre os cremes de estradiol de dosagem elevada para uso intravaginal mostram exposição sistémica ao estradiol, com níveis superiores ao intervalo pós-menopáusico normal (até cinco vezes acima do limite superior dos níveis séricos de estradiol pós-menopáusico de referência de 10–20 pg/ml).
- A exposição sistémica ao estradiol pode estar associada a efeitos secundários semelhantes aos dos medicamentos de THS orais e transdérmicos, tais como hiperplasia/carcinoma do endométrio, cancro da mama e do ovário e acontecimentos tromboembólicos.
- Os cremes de estradiol de dosagem elevada não devem ser prescritos com outros medicamentos de THS.

---

### **Informações adicionais sobre os medicamentos**

Os cremes contendo estradiol abrangidos por esta revisão contêm 100 microgramas de estradiol por grama de creme.

Estes cremes são um tipo de terapêutica hormonal de substituição tópica: contêm a hormona feminina estradiol, utilizada para substituir o estradiol natural, que diminui no organismo após a menopausa. Estes cremes de estradiol de dosagem elevada estão autorizados na UE há vários anos para o tratamento dos sintomas de atrofia vaginal em mulheres pós-menopáusicas. Os medicamentos são comercializados na Alemanha, na Áustria, na Bulgária, na Croácia, na Eslováquia, na Estónia, na Hungria, na Letónia, na Lituânia e na República Checa com as seguintes designações comerciais: Linoladiol, Linoladiol N, Linoladiol Estradiol, Estradiol Wolff e Montadiol.

### **Informações adicionais acerca do procedimento**

A revisão dos cremes contendo estradiol de dosagem elevada (0,01%) foi iniciada em 11 de abril de 2019, a pedido da Comissão Europeia, nos termos do [artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE](#).

Em 2014, a EMA concluiu uma revisão do risco de absorção sistémica com os cremes de estradiol de dosagem elevada e recomendou medidas para a sua minimização, incluindo limitar a utilização dos cremes para um máximo de 4 semanas. No entanto, em março de 2019, o Tribunal de Justiça da União Europeia anulou parcialmente as conclusões da revisão por razões processuais. Embora o Tribunal de Justiça não tenha posto em causa as conclusões científicas, a anulação parcial implicou a invalidação de algumas das medidas tomadas para minimizar o risco.

A revisão foi realizada primeiramente pelo Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC), o comité responsável pela avaliação das questões de segurança dos medicamentos para uso humano, que formulou um conjunto de recomendações. Na sequência de um reexame solicitado por um dos titulares da autorização de introdução no mercado, o PRAC confirmou subseqüentemente as suas conclusões.

As recomendações do PRAC foram enviadas ao Grupo de Coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado – medicamentos para uso humano (CMDh), que foram adotadas por consenso em 30 de janeiro de 2020. O CMDh é um órgão representativo dos Estados-Membros da UE, bem como da Islândia, do Listenstaine e da Noruega. É responsável por garantir a harmonização das normas de segurança para os medicamentos autorizados através de procedimentos nacionais.

As recomendações do PRAC serão agora implementadas pelos Estados-Membros da UE, pela Islândia, pelo Listenstaine e pela Noruega.