

Anexo I

**Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s)
autorização(ões) de introdução no mercado**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para estradiol (exceto creme/bálsamo/emulsão para aplicação na zona genital feminina), as conclusões científicas são as seguintes:

Tendo em conta os dados disponíveis acerca do risco de transferência de estradiol para crianças e animais de estimação existentes na literatura, as notificações espontâneas incluindo, em alguns casos, uma relação temporal próxima, uma suspensão (*dechallenge*) e/ou reintrodução do tratamento (*rechallenge*) positiva e considerando um mecanismo de ação plausível, o PRAC considera que a transferência não intencional de estradiol para crianças e animais de estimação pode ocorrer com spray/gel contendo estradiol para uso transdérmico. O PRAC concluiu que a informação do medicamento em spray/gel contendo estradiol para uso transdérmico deve ser alterada para incluir uma advertência para os profissionais de saúde e doentes.

Explicação detalhada dos fundamentos para as diferenças com a recomendação do PRAC

O CMDh teve em consideração que as disposições relevantes da Diretiva 2001/83 e do Regulamento 726/2004 não incluem quaisquer referências ao conteúdo do RCM, rotulagem e folheto informativo a precauções/advertências no contexto do impacto de um medicamento em animais. Como tal, não se prevê que a informação sobre os riscos para os animais de um medicamento para uso humano seja incluída na informação de medicamentos para uso humano.

O CMDh concordou que as informações contidas no RCM, rotulagem e folheto informativo devem ser limitadas ao seu objetivo de ser a base de informação sobre como usar o medicamento de forma segura e eficaz em humanos. O CMDh reviu, portanto, as conclusões científicas para remover a referência aos animais de estimação.

Tendo em conta os dados disponíveis acerca do risco de transferência de estradiol para crianças existentes na literatura, as notificações espontâneas incluindo, em alguns casos, uma relação temporal próxima, uma suspensão (*dechallenge*) e/ou reintrodução do tratamento (*rechallenge*) positiva e considerando um mecanismo de ação plausível, o CMDh considera que a transferência não intencional de estradiol para crianças pode ocorrer com spray/gel contendo estradiol para uso transdérmico. O CMDh concluiu que a informação do medicamento em spray/gel contendo estradiol para uso transdérmico deve ser alterada para incluir uma advertência para os profissionais de saúde e doentes.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a estradiol (exceto creme/bálsamo/emulsão para aplicação na zona genital feminina), o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) estradiol (exceto creme/bálsamo/emulsão para aplicação na zona genital feminina) se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm estradiol (exceto creme/bálsamo/emulsão para aplicação na zona genital feminina) estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os Estados Membros envolvidos e o requerente/titulares das autorizações de introdução no mercado tomem em devida consideração esta posição do CMDh.

Anexo II

**Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s)
autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais**

Alterações a incluir nas secções relevantes da Informação do Medicamento (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.2

A redação deve ser alterada ou adicionada para sprays de estradiol e géis de estradiol da seguinte forma:

As doentes devem ser informadas de que crianças não devem entrar em contacto com a área do corpo onde o spray/gel de estradiol foi pulverizado/aplicado (ver secção 4.4).

- Secção 4.4

Uma advertência deve ser alterada ou adicionada para sprays de estradiol e géis de estradiol da seguinte forma:

Potencial transferência de estradiol para crianças

O spray/gel de estradiol pode ser acidentalmente transferido para crianças através da área da pele onde foi pulverizado/aplicado.

Têm sido notificados relatos pós-comercialização de seios protuberantes e massas da mama em doentes pré-púberes do sexo feminino, puberdade precoce, ginecomastia e massas da mama em doentes pré-púberes do sexo masculino no seguimento de exposição secundária involuntária a spray/gel de estradiol. Na maioria dos casos, a situação foi solucionada com a erradicação da exposição ao estradiol.

As doentes devem ser aconselhadas a:

- **não permitir que outras pessoas, especialmente crianças, entrem em contato com a área exposta da pele e tapar o local de aplicação com roupa, se necessário. Em caso de contacto, a pele da criança deve ser lavada com sabão e água o mais rapidamente possível.**
- **consultar um médico em caso de sinais e sintomas (desenvolvimento mamário ou outras alterações sexuais) numa criança que possa ter sido acidentalmente exposta ao spray/gel de estradiol.**

Folheto Informativo

- Secção 2

Crianças

O spray/gel de estradiol pode ser acidentalmente transferido da pele para outras pessoas. Não deixe que outras pessoas, especialmente crianças, entrem em contacto com a área exposta da sua pele e tape a área, se necessário, após o spray/gel ter secado. Se uma criança entrar em contato com a área da pele onde o estradiol foi pulverizado/aplicado, lave a pele da criança com sabão e água o mais depressa possível. Devido à transferência de estradiol, crianças pequenas podem mostrar sinais inesperados de puberdade (por exemplo, seios protuberantes). Na

maioria dos casos, os sintomas desaparecem quando as crianças deixam de estar expostas ao spray/gel de estradiol.

Contacte o seu profissional de saúde se vir quaisquer sinais e sintomas (desenvolvimento mamário ou outras alterações sexuais) numa criança que possa ter sido acidentalmente exposta a spray/gel de estradiol.

- Secção 3

Não deixe que outras pessoas toquem na área da pele onde o estradiol foi pulverizado/aplicado, até esta estar seca e tapada com roupa, se necessário.

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Readoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de maio 2022
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	06 de junho de 2022
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	05 de agosto de 2022