

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_{0max} 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_{0max} 92,2 pg/ml ajustada na linha de base. A C_{0max} 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.¹

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^{2,3} 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.