

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 o relatório final do PASS não-intervencional imposto para o(s) medicamento(s) contendo a substância ativa acetato de cloromadinona (CMA), etinilestradiol (EE) e abrangidos pelo relatório final do PASS, as conclusões científicas são as seguintes:

Tendo em conta os resultados do PASS imposto, intitulado "*Retrospective Cohort Study on the Risk of Venous Thromboembolism*" (RIVET-RCS), o PRAC concluiu que a informação sobre o risco de TEV associado à utilização de cloromadinona/etinilestradiol deve ser refletida na informação do produto de CHCs contendo CMA/EE. Com base nestes resultados, o risco anual de TEV em mulheres a utilizar contraceptivos hormonais combinados que contêm cloromadinona/etinilestradiol está estimado em 6-9 casos de TEV em cada 10.000 mulheres. Tal compara-se a uma incidência anual de 5-7 casos de TEV em cada 10.000 mulheres que estão a utilizar contraceptivos hormonais combinados que contêm levonorgestrel, noretisterona, ou norgestimato/etinilestradiol, e a 2 casos de TEV em cada 10.000 mulheres que não estão a utilizar um contraceptivo hormonal combinado.

Assim, face aos dados disponíveis no relatório do estudo final do PASS, o PRAC considerou que são necessárias alterações à informação do produto e às condições da autorização de introdução no mercado.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

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

Com base nas conclusões científicas relativas aos resultados do estudo para o(s) medicamento(s) contendo a substância ativa acetato de cloromadinona (CMA), etinilestradiol (EE) e abrangidos pelo relatório final do PASS, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) mencionados acima 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 dos medicamentos abrangidos pelo relatório final do PASS devem ser alterados.

Anexo II

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

Alterações a incluir nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento (novo texto sublinhado e a negrito, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

- Secção 4.4- Advertências e precauções especiais de utilização

[...]

A utilização de qualquer contraceptivo hormonal combinado (CHC) aumenta o risco de tromboembolismo venoso (TEV) comparativamente com a não-utilização. Os medicamentos que contêm levonorgestrel, norgestimato ou noretisterona estão associados ao menor risco de TEV. ~~Desconhece-se atualmente como o risco com [Nome do medicamento] se compara com estes medicamentos de risco inferior.~~ **Outros CHCs contendo cloromadinona/etinilestradiol tais como [Nome do medicamento], podem ter um risco 1,25 vezes superior em comparação com o LNG.** A decisão de utilizar qualquer medicamento que não um com o risco menor de TEV deverá ser tomada apenas depois de discutida com a mulher, para assegurar que esta compreende o risco de TEV com os CHCs, como os seus fatores de risco atuais influenciam este risco e que o risco de TEV é mais elevado no primeiro ano de sempre de utilização. Também existe alguma evidência de que o risco é aumentado quando um CHC é reiniciado após uma interrupção da utilização de 4 semanas ou mais.

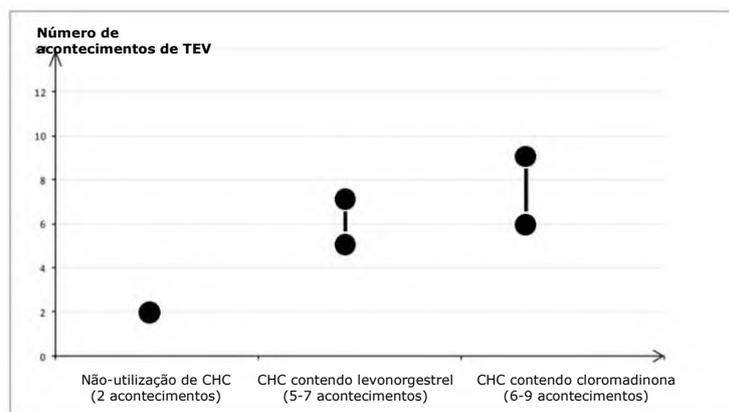
[...]

~~Em cada 10.000 mulheres que utilizam um CHC contendo levonorgestrel, cerca de 6¹ desenvolverão um TEV em um ano.~~

~~Desconhece-se atualmente como o risco com CHCs contendo cloromadinona se compara com o risco com CHCs contendo levonorgestrel.~~

Estima-se que em 10.000 mulheres que utilizam um CHC contendo cloromadinona, entre 6 e 9 mulheres irão desenvolver um TEV num ano; tal compara-se a cerca de 6¹ em mulheres que utilizam um CHC contendo levonorgestrel.

Número de acontecimentos de TEV por cada 10.000 mulheres num ano



[...]

¹ Ponto médio do intervalo de 5-7 por 10.000 Mulheres-Ano, baseado num risco relativo para CHCs contendo levonorgestrel versus não-utilização de cerca de 2,3 a 3,6

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

Secção 2 - O que precisa de saber antes de utilizar [Nome do medicamento]

[...]

- Em cada 10.000 mulheres que não estejam a utilizar qualquer contraceptivo hormonal combinado e que não estejam grávidas, cerca de 2 desenvolverão um coágulo sanguíneo num ano.

- Em cada 10.000 mulheres que estejam a utilizar um contraceptivo hormonal combinado que contenha levonorgestrel, noretisterona ou norgestimato, cerca de 5-7 desenvolverão um coágulo sanguíneo num ano.

~~—Desconhece-se atualmente como o risco de um coágulo sanguíneo com [Nome do medicamento] se compara com o risco com um contraceptivo hormonal combinado que contenha levonorgestrel.~~

- Em cada 10.000 mulheres que estejam a utilizar um contraceptivo hormonal combinado que contenha cloromadinona, tal como [Nome do medicamento], entre cerca de 6 e 9 mulheres irão desenvolver um coágulo sanguíneo num ano.

- O risco de ter um coágulo sanguíneo variará de acordo com os seus antecedentes médicos pessoais (ver "Fatores que aumentam o risco de um coágulo sanguíneo" abaixo).

Ainda na mesma secção, é proposta a seguinte alteração:

	Risco de desenvolver um coágulo sanguíneo num ano
Mulheres que não estão a utilizar uma pílula/adeseivo/anel hormonal combinado e não estão grávidas	Cerca de 2 em cada 10.000 mulheres
Mulheres a utilizar uma pílula contraceptiva hormonal combinada contendo levonorgestrel, noretisterona ou norgestimato	Cerca de 5-7 em cada 10.000 mulheres
<u>Mulheres a utilizar [Nome do medicamento]</u>	Ainda desconhecido. <u>Cerca de 6-9 em cada 10.000 mulheres</u>

Anexo III

Condições relativas à(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado

Alterações a incluir nas condições da(s) autorização(ões) de introdução no mercado do(s) medicamento(s) contendo a substância ativa acetato de cloromadinona (CMA), etinilestradiol (EE), abrangidos pelo relatório final do PASS não-intervencional imposto

O(s) titular(es) da(s) autorização(ões) de introdução no mercado deve(m) eliminar a seguinte condição (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização:

A seguinte condição à autorização de introdução no mercado pode ser eliminada assim que o presente procedimento esteja finalizado:

~~"No caso dos contraceptivos hormonais combinados contendo cloromadinona: Os titulares das AIM para os CHC contendo cloromadinona devem efetuar um estudo de segurança pós-autorização de introdução no mercado para comparar o risco de TEV com cloromadinona/etinilestradiol versus levonorgestrel/etinilestradiol. O protocolo deste estudo deve ser submetido ao PRAC no prazo de 6 meses a contar da notificação da Decisão da CE. O relatório do estudo final deve ser submetido até: Fim de dezembro de 2018."~~

Adicionalmente, os titulares de AIM que têm de apresentar um PGR e que ainda não o tenham feito, devem submeter um PGR atualizado no prazo de 6 meses a contar da finalização do presente procedimento, de forma a abordar os seguintes temas:

- Remoção do PASS de categoria I de todas as partes do PGR;
- Remoção do documento de Perguntas e Respostas como MMRa.

Anexo IV

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de janeiro
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	10 março 2024
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado):	9 maio 2024