

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización y explicación pormenorizada de las diferencias con respecto a la recomendación del PRAC

Conclusiones científicas y motivos de las conclusiones

El CHMP consideró la siguiente recomendación del PRAC de fecha 10 de octubre de 2013 relativa a los anticonceptivos hormonales combinados que contienen clormadinona, desogestrel, dienogest, drospirenona, etonogestrel, gestodeno, norelgestromina, norgestimato o nomegestrol.

1 – Resumen general de la evaluación científica

Los medicamentos que contienen clormadinona, desogestrel, dienogest, drospirenona, etonogestrel, gestodeno, norelgestromina, norgestimato o nomegestrol están autorizados en la Unión Europea como anticonceptivos hormonales combinados (AHC). Estos medicamentos se combinan con dosis variables de etinilestradiol (EE) o con estradiol (E2).

En febrero de 2013, la agencia francesa de medicamentos (ANSM) inició un procedimiento de arbitraje de conformidad con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, basándose en que la relación riesgo/beneficio de estos anticonceptivos hormonales combinados era ahora desfavorable para la indicación de anticoncepción autorizada actualmente, debido al incremento del riesgo de tromboembolia (TE) y, por consiguiente, era de interés para la Unión remitir el asunto al PRAC. Se solicitó al PRAC que emitiera una opinión sobre si la indicación de medicamentos que contienen clormadinona, desogestrel, dienogest, drospirenona, etonogestrel, gestodeno, norelgestromina, norgestimato o nomegestrol combinados con un estrógeno (etinilestradiol o estradiol) se debía restringir y/o se debían tomar otras medidas reguladoras.

El PRAC revisó todos los datos disponibles procedentes de estudios clínicos, estudios farmacoepidemiológicos, bibliografía publicada, experiencia posterior a la comercialización, incluidas las respuestas presentadas por los titulares de la autorización de comercialización (TAC) tanto por escrito como mediante explicaciones orales, así como los puntos de vista de una reunión de expertos *ad hoc* sobre la eficacia y la seguridad de los AHC, en especial en lo relacionado con el riesgo de tromboembolia.

Los acontecimientos tromboembólicos son acontecimientos adversos que se suelen producir en una vena de la pierna (trombosis venosa profunda, TVP). Cuando no se hace un diagnóstico y no se inicia un tratamiento o cuando no se pueden identificar síntomas claros de trombosis, el coágulo se puede desplazar hacia arriba y llegar a los pulmones (embolia pulmonar, EP) o al cerebro (embolia cerebral, EC). Es posible que se realicen diagnósticos erróneos ya que la TE cursa con síntomas difusos y es un acontecimiento raro en la población de mujeres jóvenes sanas. En general, los acontecimientos tromboembólicos venosos (TEV) pueden ser mortales en el 1-2 % de los casos. Entre los factores de riesgo conocidos de TEV se incluyen antecedentes de TEV, embarazo, traumatismo, cirugía, inmovilización (p. ej., después de una intervención quirúrgica o tras un vuelo largo), obesidad y tabaquismo (es decir, todas las situaciones de un estado protrombótico). Además, ciertos defectos trombofílicos hereditarios aumentan el riesgo. Por consiguiente, en la información sobre el producto de estos medicamentos se recomienda comprobar los antecedentes personales y familiares de TEV antes de prescribir AHC.

En muchos estudios se ha evaluado el riesgo de TEV y sus complicaciones (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar) entre usuarias de diferentes AHC. La revisión actual ha confirmado la información anterior de que el nivel de riesgo de TEV con los AHC que contienen dosis bajas de etinilestradiol (etinilestradiol <50 µg) es pequeño, pero sí se observaron diferencias en este riesgo entre la mayoría de los productos según el tipo de progestágeno que contienen. Basándose en todos los datos disponibles, el PRAC concluyó que el riesgo de TEV es diferente según el medicamento, siendo los de menos riesgo aquellos que contienen los progestágenos levonorgestrel, noretisterona y norgestimato. Actualmente no se dispone de suficientes datos de algunos medicamentos (esto es, clormadinona,

dienogest, nomegestrol) para establecer el riesgo en comparación con los medicamentos de menor riesgo. En el caso de la clormadinona, esta cuestión se investigará mediante un estudio de seguridad posterior a la autorización, que se tratará más adelante en este documento. Con respecto al dienogest y al nomegestrol actualmente se están realizando estudios y los resultados se presentarán en cuanto estén disponibles.

El riesgo de TEV con los AHC difiere de un medicamento a otro según el tipo de progestágeno que contengan. Tras evaluar todos los datos disponibles, el PRAC concluyó que:

- la incidencia estimada del riesgo es menor con los AHC que contienen los progestágenos levonorgestrel, norgestimato y noretisterona: se ha estimado que cada año se producen entre 5 y 7 casos de TEV por cada 10 000 mujeres que emplean estos medicamentos,
- la incidencia estimada del riesgo es mayor con los progestágenos etonogestrel y norelgestromina, de 6 y 12 casos anuales por cada 10 000 mujeres,
- la incidencia estimada del riesgo también es mayor con los progestágenos gestodeno, desogestrel, drospirenona, de 9 y 12 casos anuales por cada 10 000 mujeres,
- para los AHC que contienen clormadinona, dienogest y nomegestrol, los datos disponibles no bastan para conocer el riesgo y compararlo con el de los otros AHC.

A efectos comparativos, en mujeres no usuarias de AHC y que no están embarazadas se producen aproximadamente 2 casos de TEV anuales por cada 10 000 mujeres.

Se ha demostrado que el riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso de los anticonceptivos hormonales o cuando se reanuda su ingesta tras un periodo sin usarlos de al menos un mes (Dinger *et al.*, 2007, Sidney *et al.*, 2013). Después de un riesgo inicial mayor durante el primer año de uso, este disminuye a un nivel menor constante. Asimismo, el riesgo de TEV es mayor en presencia de factores de riesgo intrínsecos. Considerando que los factores de riesgo de TEV cambian con el tiempo, el PRAC observó que el riesgo de cada persona se debe reevaluar periódicamente.

Se sabe que el riesgo de tromboembolia arterial (TEA) (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular) también aumenta con el uso de AHC, aunque no se dispone de pruebas de la existencia de diferencias entre los AHC en su riesgo relativo de TEA.

Por consiguiente, según las pruebas disponibles, el PRAC reconoció que los beneficios asociados al uso de AHC son mucho mayores que el riesgo de acontecimientos adversos graves en la mayoría de las mujeres. No se ha evidenciado la existencia de diferencias entre estos medicamentos en cuanto a los efectos beneficiosos. No obstante, el PRAC recomendó establecer medidas de minimización de riesgo de rutina, como reforzar el texto de la información sobre el producto para reflejar los conocimientos actuales sobre los riesgos (tasa de incidencia), así como los síntomas de TEV y TEA, y aclarar las situaciones para las que estos medicamentos están contraindicados. En concreto, estos medicamentos deben estar contraindicados en pacientes con múltiples factores de riesgo, en pacientes sometidas a una intervención quirúrgica mayor con inmovilización prolongada, en pacientes que fuman y en pacientes con antecedentes o predisposición hereditaria a sufrir tromboembolias. Además, se recomendó proporcionar información con diligencia para comunicar el resultado de esta revisión y para destacar el riesgo de acontecimientos tromboembólicos mediante una comunicación directa a los profesionales sanitarios (DHPC).

Además, el PRAC solicitó un estudio de seguridad posterior a la autorización con el fin de caracterizar mejor el riesgo relativo de acontecimientos tromboembólicos producidos por la clormadinona en comparación con los medicamentos que contienen levonorgestrel.

Relación riesgo/beneficio

Habiendo considerado todo lo anterior, el PRAC concluyó que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos identificados en el Anexo I en la indicación de anticoncepción sigue siendo favorable, supeditada a la inclusión en la información sobre el producto de las restricciones, advertencias y otros cambios acordados. Además, los titulares de la autorización de comercialización de la clormadinona deben realizar un estudio de seguridad posterior a la autorización.

Motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización

Considerando que:

- el PRAC examinó el procedimiento conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE sobre medicamentos que contienen anticonceptivos hormonales combinados.
- el PRAC revisó todos los datos disponibles procedentes de estudios clínicos, estudios farmacoepidemiológicos, bibliografía publicada, experiencia posterior a la comercialización, incluidas las respuestas presentadas por los titulares de la autorización de comercialización (TAC), tanto por escrito como mediante explicaciones orales, sobre la eficacia y la seguridad de los medicamentos que contienen anticonceptivos hormonales combinados, en especial en lo relacionado con el riesgo de tromboembolia. El PRAC confirmó el riesgo conocido de tromboembolia de los medicamentos que contienen anticonceptivos hormonales combinados y recomendó que se indicaran con claridad en el etiquetado los síntomas de acontecimientos tromboembólicos, así como los factores de riesgo de los acontecimientos tromboembólicos.
- el PRAC consideró que, a la luz de los datos de seguridad disponibles actualmente, la relación riesgo/beneficio de los anticonceptivos hormonales combinados es favorable, supeditada a las restricciones, advertencias y otras modificaciones en la información sobre el producto. En concreto, estos medicamentos deben estar contraindicados en pacientes con múltiples factores de riesgo (sobrepeso, tabaquismo, hipertensión, edad avanzada, etc.), en pacientes sometidas a una intervención quirúrgica mayor con inmovilización prolongada y en pacientes con antecedentes o predisposición hereditaria a sufrir trombosis venosa. Otras modificaciones en la información sobre el producto contribuirán a informar mejor a los profesionales sanitarios y a las mujeres en riesgo de tromboembolia.
- el PRAC opina que los beneficios de los medicamentos que contienen anticonceptivos hormonales combinados siguen siendo mayores que los riesgos en la indicación de anticoncepción.
- el PRAC consideró necesarios más datos sobre los anticonceptivos hormonales combinados que contienen clormadinona e impuso la realización de un estudio de seguridad posterior a la autorización (PASS) para evaluar el riesgo relativo de acontecimientos tromboembólicos debidos a estos medicamentos en comparación con los anticonceptivos que contienen levonorgestrel.

Como consecuencia, el PRAC concluyó que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos identificados en el Anexo I en la indicación de anticoncepción sigue siendo favorable, supeditada a las condiciones, restricciones, advertencias y otros cambios acordados en la información sobre el producto y a medidas de minimización del riesgo adicionales.

2 – Explicación pormenorizada de las diferencias con respecto a la recomendación del PRAC

Después de revisar la recomendación del PRAC, el CHMP aceptó las conclusiones científicas generales y los motivos de la recomendación. Sin embargo, el CHMP consideró necesario modificar la sección Fertilidad, embarazo y lactancia del RCP de modo que refleje el incremento del riesgo de TEV en el periodo posparto para garantizar la consistencia de la sección sobre advertencias del RCP.

Por consiguiente, en la sección Embarazo del RCP se insertó la siguiente frase:

«Se debe tener en cuenta el incremento de riesgo de TEV durante el periodo posparto a la hora de reanudar [denominación de fantasía] (ver secciones 4.2 y 4.4.).»

No se consideraron necesarias más modificaciones.

Dictamen del CHMP

El CHMP, después de considerar la recomendación del PRAC de fecha 10 de octubre de 2013 de conformidad con lo dispuesto en la Directiva 2001/83/CE, artículo 107 *duodecies*, apartado 3, adoptó la posición de que deben modificarse las autorizaciones de comercialización de los anticonceptivos hormonales combinados que contienen clormadinona, desogestrel, dienogest, drospirenona, etonogestrel, gestodeno, norgestimato. Las modificaciones en las secciones pertinentes del Resumen de las Características del Producto y el prospecto se indican en el Anexo III.

Las autorizaciones de comercialización para los anticonceptivos hormonales combinados que contienen clormadinona están sujetas a las condiciones indicadas en el Anexo IV.