

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado e explicação detalhada para as diferenças relativamente à recomendação do PRAC

Conclusões científicas e fundamentos para as conclusões

O CHMP considerou a recomendação abaixo do PRAC datada de 10 de outubro de 2013 relativamente aos contraceptivos hormonais combinados contendo clormadinona, desogestrel, dienogest, drospirenona, etonogestrel, gestodeno, norelgestromina, norgestimato ou nomegestrol.

1 – Resumo da avaliação científica

Os medicamentos contendo clormadinona, desogestrel, dienogest, drospirenona, etonogestrel, gestodeno, norelgestromina, norgestimato ou nomegestrol estão autorizados na União Europeia na forma de contraceptivos hormonais combinados (CHC). Estes são combinados com doses variadas de etinilestradiol (EE) ou com estradiol (E2).

Em fevereiro de 2013, a agência de medicamentos francesa (ANSM) iniciou um procedimento de consulta ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE com base no facto de a relação benefício-risco destes contraceptivos hormonais combinados se ter tornado desfavorável na indicação atualmente autorizada de contraceção, devido ao risco aumentado de tromboembolismo (TE) e, por conseguinte, foi do interesse da União remeter a matéria para o PRAC. Foi solicitado ao PRAC que fornecesse uma recomendação sobre se a indicação de medicamentos contendo clormadinona, desogestrel, dienogest, drospirenona, etonogestrel, gestodeno, norelgestromina, norgestimato ou nomegestrol combinados com um estrogénio (etinilestradiol ou estradiol) deveria ser restringida e/ou se deveria(m) ser tomada(s) qualquer(quaisquer) outra(s) medida(s) reguladora(s).

O PRAC 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, bem como os pareceres de uma reunião de peritos *ad hoc* sobre a eficácia e a segurança dos CHC, sobretudo relativamente ao risco de tromboembolismo.

Os acontecimentos tromboembólicos são acontecimentos adversos que ocorrem habitualmente numa veia da perna (trombose venosa profunda, TVP). Quando o diagnóstico não é realizado e não se inicia qualquer tratamento, ou quando sintomas claros de trombose não são identificáveis, o coágulo pode deslocar-se para cima, até aos pulmões (embolia pulmonar, EP) ou até ao cérebro (embolia cerebral, EC). É possível ocorrer um diagnóstico incorreto porque o TE tem sintomas difusos e é um acontecimento raro numa população de mulheres jovens saudáveis. Globalmente, os acontecimentos tromboembólicos venosos (TEV) podem ser fatais em 1 a 2% dos casos. Os fatores de risco conhecidos para o TEV incluem antecedentes de TEV, gravidez, traumatismo, cirurgia, imobilização (por exemplo, após uma cirurgia ou voos longos), obesidade e tabagismo (ou seja, todas as situações de um estado pró-trombótico). Existem também alguns defeitos trombofílicos hereditários que aumentam o risco. Por conseguinte, recomenda-se na informação dos medicamentos que se verifiquem os antecedentes pessoais e familiares de TEV antes da prescrição de CHC combinados.

Muitos estudos avaliaram o risco de TEV e respetivas complicações (trombose venosa profunda, embolia pulmonar) entre as utilizadoras de diferentes CHC. A revisão atual confirmou o entendimento prévio de que o nível de risco de TEV com CHC contendo uma dose baixa de etinilestradiol (etinilestradiol <50 µg) é pequeno mas, dependendo do tipo de progestagénio que contêm, observaram-se diferenças a nível dos riscos de TEV entre a maioria dos medicamentos. Com base na totalidade dos dados disponíveis, o PRAC concluiu que o risco de TEV difere entre medicamentos, sendo que os medicamentos com um nível de risco mais baixo são aqueles que contêm os progestagénios levonorgestrel, noretisterona e norgestimato. No caso de alguns medicamentos (por exemplo, clormadinona, dienogest e nomegestrol), os dados atuais são insuficientes para estabelecer o risco em comparação com os medicamentos com um nível de risco mais baixo. No caso da clormadinona, esta questão será investigada por meio de um

estudo de segurança pós-Autorização de Introdução no Mercado, o qual será adicionalmente abordado mais à frente. No caso do dienogest e do nomegestrol, os estudos estão ainda em curso e os resultados serão submetidos quando ficarem disponíveis.

O risco de TEV com os CHC difere entre medicamentos, em função do tipo de progestagénio que contêm. Depois de avaliar todos os dados disponíveis, o PRAC concluiu que:

- A incidência estimada do risco é mais baixa com os CHC contendo os progestagénios levonorgestrel, norgestimato e noretisterona: estima-se que, todos os anos, ocorram entre 5 e 7 casos de TEV por cada 10 000 mulheres que utilizam estes medicamentos.
- A incidência estimada do risco é mais alta com os progestagénios etonogestrel e norelgestromina, com entre 6 e 12 casos todos os anos, por cada 10 000 mulheres.
- A incidência estimada do risco é também mais alta com os progestagénios gestodeno, desogestrel e drospirenona, com entre 9 e 12 casos todos os anos, por cada 10 000 mulheres.
- No caso dos CHC contendo clormadinona, dienogest e nomegestrol, os dados disponíveis são insuficientes para se saber como o risco se compara com os outros CHC.

Para comparação, em mulheres que não utilizam CHC (não utilizadoras) e que não estão grávidas, ocorrerão cerca de 2 casos de TEV todos os anos, por cada 10 000 mulheres.

Foi demonstrado que o risco de TEV é mais alto durante o primeiro ano em que uma mulher inicia a toma de contraceptivos hormonais ou quando reinicia a sua toma após um período de não utilização de pelo menos um mês (Dinger *et al.*, 2007, Sidney *et al.*, 2013). Após um risco inicialmente mais alto durante o primeiro ano de uso, o risco diminui para um nível inferior constante. O risco de TEV é também mais alto na presença de fatores de risco intrínsecos. Considerando que os fatores de risco para o TEV mudam com o passar do tempo, o PRAC decidiu ser necessário reavaliar periodicamente o risco de cada mulher.

Sabe-se que o risco de tromboembolismo arterial (TEA) (enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral) também aumenta com a utilização de CHC. Contudo, não se obtiveram evidências das diferenças entre os CHC no seu risco relativo de TEA.

Por conseguinte, com base nas evidências disponíveis, o PRAC reconheceu que os benefícios associados à utilização de um CHC são substancialmente superiores ao risco de acontecimentos adversos graves entre a maioria das mulheres. Não se obtiveram evidências das diferenças entre estes medicamentos em termos de efeitos benéficos. Contudo, o PRAC recomendou medidas de minimização dos riscos de rotina, incluindo um reforço da redação da informação do medicamento por forma a refletir os conhecimentos atuais dos riscos (taxa de incidência) bem como os sintomas de TEV e TEA, e um esclarecimento das situações para as quais estes medicamentos estão contraindicados. Mais especificamente, estes medicamentos devem ser contraindicados em doentes com múltiplos fatores de risco, doentes após uma cirurgia «major» com imobilização prolongada, doentes que fumam e doentes com antecedentes ou predisposição hereditária de tromboembolismo. Adicionalmente, foi recomendada informação proativa destinada a comunicar o resultado da presente revisão e a enfatizar o risco dos acontecimentos tromboembólicos através de uma comunicação direta aos médicos e profissionais de saúde (DHPC).

Além disso, o PRAC impôs um estudo de segurança pós-Autorização de Introdução no Mercado, para uma melhor caracterização do risco relativo de acontecimentos tromboembólicos causados pela clormadinona em comparação com os medicamentos contendo levonorgestrel.

Relação benefício-risco

Depois de considerar tudo o que foi previamente referido, o PRAC concluiu que a relação benefício-risco dos medicamentos identificados no Anexo I na indicação de contraceção continua a ser favorável, sujeita à inclusão das restrições, advertências e outras alterações à informação do medicamento acordadas. Além disso, os titulares das Autorizações de Introdução no Mercado da clormadinona devem efetuar um estudo de segurança pós-Autorização de Introdução no Mercado.

Fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado

Considerando que:

- o PRAC teve em conta o procedimento realizado nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE, relativamente aos contraceptivos hormonais combinados contendo medicamentos,
- o PRAC 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 dos contraceptivos hormonais combinados, sobretudo relativamente ao risco de tromboembolismo, o PRAC confirmou o risco conhecido de tromboembolismo dos contraceptivos hormonais combinados e recomendou a rotulagem clara dos sintomas de acontecimentos tromboembólicos, bem como dos fatores de risco dos acontecimentos tromboembólicos,
- o PRAC considerou que, tendo em conta os dados de segurança atualmente disponíveis, a relação benefício-risco dos contraceptivos hormonais combinados é favorável, sujeita à inclusão das restrições, advertências e outras alterações à informação do medicamento. Mais especificamente, estes medicamentos devem ser contraindicados nas doentes com múltiplos fatores de risco (excesso de peso, consumo tabágico, hipertensão, envelhecimento, etc.), doentes após uma cirurgia «major» com imobilização prolongada e doentes com antecedentes ou predisposição hereditária de trombose venosa. Alterações adicionais na informação do medicamento contribuirão para uma melhor informação dos profissionais de saúde e das mulheres com risco de tromboembolismo,
- o PRAC considera que os benefícios dos contraceptivos hormonais combinados continuam a ser superiores aos riscos na indicação de contraceção,
- o PRAC constatou serem necessários dados adicionais para os contraceptivos hormonais combinados e impôs a realização de um estudo de segurança pós-Autorização de Introdução no Mercado (PASS) com o propósito de avaliar o risco relativo de acontecimentos tromboembólicos causados por estes medicamentos, em comparação com os que contêm levonorgestrel,

o PRAC concluiu, por conseguinte, que a relação benefício-risco dos medicamentos identificados no Anexo I na indicação de contraceção continua a ser favorável, sujeita à inclusão das restrições, advertências, outras alterações à informação do medicamento acordada e medidas de minimização dos riscos adicionais.

2 - Explicação detalhada para as diferenças relativamente à recomendação do PRAC

Tendo revisto a recomendação do PRAC, o CHMP concordou com a globalidade das conclusões científicas e dos fundamentos para recomendação. Contudo, o CHMP considerou que a secção Fertilidade, gravidez e amamentação do RCM deve ser alterada de modo a refletir o risco aumentado de TEV no período pós-parto, de modo a garantir a consistência com a secção de advertência do RCM.

Por conseguinte, a seguinte frase foi inserida na secção Gravidez do RCM:

«O risco aumentado de TEV durante o período pós-parto deve ser considerado ao reiniciar a toma de [nome de fantasia] (ver secção 4.2 e 4.4).»

Não foram consideradas necessárias alterações adicionais.

Parecer do CHMP

Depois de avaliar a recomendação do PRAC datada de 10 de outubro de 2013 nos termos do n.º 3 do artigo 107.º-K da Diretiva 2001/83/CE, o CHMP considera que as Autorizações de Introdução no Mercado dos contraceptivos hormonais combinados contendo clormadinona, desogestrel, dienogest, drospirenona, etonogestrel, gestodeno, norgestimato devem ser alteradas. As alterações nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento e Folheto Informativo estão estabelecidas no Anexo III.

As Autorizações de Introdução no Mercado dos contraceptivos hormonais combinados contendo clormadinona estão sujeitas às condições estabelecidas no Anexo IV.