

Anexo I

Lista das denominações, forma farmacêutica, dosagem, via de administração do medicamento, titulares das autorizações de introdução no mercado nos estados-membros

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Áustria	Bayer Austria GmbH Herbststrasse 6-10 1160 Wien Austria	Eloine 0,02 mg/3 mg Filmtabletten	0,02 mg/3 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Bulgária	Bayer Pharma AG, Mullerstrasse 170-178 Berlin 13342 Germany	ELOINE	0,02 mg/3 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Chipre	Bayer Hellas ABEE Sorou 18-20 151 25 Marousi Greece	LINATERA FC TABLETS	0,02 mg/3 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
República Checa	Bayer Pharma AG Müllerstrasse 178 D-13342 Berlin Germany	ELOINE 0,02 MG/3 MG POTAHOVANÉ TABLETY	0,02 mg/3 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Dinamarca	Bayer AB Gustav III:s Boulevard 56 Postbox 606 SE-16926 Solna Sweden	Eloine	0,02 mg/3 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Finlândia	Bayer Oy Pansiontie 47 PO Box 415 20101 Turku Finland	Linatera	0,02 mg/3 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
França	BAYER SANTE 220 avenue de la Recherche 59120 Loos France	RIMENDIA 0,02mg/3 mg comprimé pelliculé	0,02 mg/3 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

Alemanha	Jenapharm GmbH & Co. KG Otto-Schott-Str. 15 D-07745 Jena Germany	Eloine 0,02 mg/3 mg Filmtabletten	0,02 mg/3 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Grécia	BAYER HELLAS ABEE Sorou 18-20 Maroussi 15127 Greece	LINATERA	0,02 mg/3 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Islândia	Bayer AB Gustav III:s Boulevard 56 169 26 Solna Sweden	Eloine	0,02 mg/3 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Itália	Bayer S.p.A. Viale Certosa 130 Milano 20156 Italy	ELOINE	0,02 mg/3 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Malta	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill, Newbury Berkshire, RG14 1JA United Kingdom	ELOINE 0.02 mg / 3 mg film coated tablets	0,02 mg/3 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Noruega	Bayer AB Gustav III` s Boulevard 56 169 26 Solna Sweden	Eloine	0,02 mg/3 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Polónia	Bayer Pharma AG Müllerstr. 178, Berlin D-13342 Germany	Linatera	0,02 mg/3 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Portugal	Berlifarma - Especialidades Farmacêuticas, Lda. Rua Quinta Pinheiro, 5, Outurela 2794-003 Carnaxide Portugal	Linatera	0,02 mg/3 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
República Eslovaca	Bayer spol. s r.o. Einsteinova 25 851 01 Bratislava Slovak Republic	Linatera	0,02 mg/3 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

Eslovenia	Bayer d.o.o. Bravničarjeva 13 SI-1000 Ljubljana Slovenia	Linatera 0,02 mg/3 mg filmsko obložene tablete	0,02 mg/3 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Espanha	BAYHEALTH S.L. Avda. Baix Llobregat 3 y 5 08970 Sant Joan Despi Barcelona Spain	ELOINE 0,02 mg/3 mg comprimidos recubiertos con película	0,02 mg/3 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Suécia	Bayer AB Box 606 SE-16929 Solna Sweden	Eloine	0,02 mg/3 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Holanda	Berlipharm BV. Energieweg 1 3641 RT Mijdrecht The Netherlands	Ethinylestradiol/Drospirenon 24+4 0,02 mg/3 mg Berlipharm, filmomhulde tabletten	0,02 mg/3 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Reino Unido	Bayer PLC Bayer House Strawberry Hill, Newbury Berkshire RG14 1JA United Kingdom	ELOINE Film-Coated Tablets 0.02mg/3mg	0,02 mg/3 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

Anexo II

**Conclusões científicas e fundamentos para a recusa apresentados pela
Agência Europeia de Medicamentos**

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica do Etinilestradiol-Drospirenona 24+4 e nomes associados (ver Anexo I)

O Etinilestradiol-Drospirenona 24+4 é um contraceptivo oral combinado (COC) que contém etinilestradiol 20 µg e o progestogénio drospirenona 3 mg (EE/DRSP).

A 26 de janeiro de 2009, o titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM), a Bayer B.V. apresentou uma alteração de tipo II por meio de um procedimento de reconhecimento mútuo para o Etinilestradiol-Drospirenona 24+4 e nomes associados (NL/H/1269, 1270/01/II/006), com o intuito de solicitar uma extensão da indicação para incluir:

“Contraceção oral para mulheres com acne vulgar moderada. Este tratamento não isenta as doentes de um tratamento específico da acne, se necessário.”

na secção 4.1 “Indicações terapêuticas” do Resumo das Características do Medicamento (RCM).

Os resultados da eficácia no tratamento da acne moderada derivam de dois estudos controlados por placebo que estão incluídos na secção 5.1 “Dados farmacodinâmicos” do RCM.

Em 28 de junho de 2011 e 29 de junho de 2011, a Itália e a Suécia, respetivamente, desencadearam o procedimento de consulta previsto no n.º 12 do artigo 6.º do Regulamento CE N.º 1084/2003 da Comissão. Foi solicitado ao CHMP que desse o seu parecer sobre se o perfil risco-benefício geral relativo ao Etinilestradiol-Drospirenona 24+4 na indicação proposta era considerado aceitável, à luz do maior risco conhecido de eventos tromboembólicos venosos (ETV) para COC DRSP em comparação com COC de levonorgestrel (LNG), tendo iniciado o procedimento em julho de 2011.

Com a apresentação das respostas à lista de perguntas do CHMP, o titular da AIM alterou o pedido para a indicação e reverteu para a indicação, conforme se segue:

“Tratamento da acne vulgar moderada apenas em mulheres que procuram contraceção oral”.

O CHMP considerou todos os dados disponíveis tendo em conta esta última redação para a indicação a que se refere o pedido.

Eficácia

A acne é uma afeção cutânea dos folículos sebáceos que apresenta lesões que estão *inflamadas* (ou seja, pápulas, pústulas e nódulos) ou *não inflamadas* (ou seja, pontos negros abertos ou fechados).

São pelo menos quatro os acontecimentos patofisiológicos que ocorrem no interior dos folículos pilosos infetados pela acne: i) estimulação da atividade da glândula sebácea mediada por androgénio, ii) queratinização anómala causadora de obstrução folicular (formação de pontos negros), iii) proliferação da bactéria *Propriani-bacterium acnes* (*P. acnes*) no interior do folículo e iv) inflamação.

A acne afeta mais de 50% dos adolescentes mas é frequente continuar na idade adulta. A média de idades na apresentação para o tratamento é de 24 anos, com 10% das consultas de tratamento a ocorrerem quando os doentes têm idades compreendidas entre os 35 e os 44 anos. A perturbação social, psicológica e emocional que pode ser causada pela acne tem sido descrita como sendo semelhante à perturbação associada à epilepsia, asma, diabetes e artrite. As cicatrizes podem estar na base de problemas para o resto da vida em termos de autoestima.

A classificação da gravidade da acne varia entre ligeira, moderada, moderadamente grave a grave, dependendo da presença das lesões.

Em apoio desta indicação, foram realizados dois estudos (A25083 e A25152) multicêntricos, em dupla ocultação, aleatorizados e controlados por placebo, com o propósito de avaliar a eficácia e segurança de EE/DRSP em mulheres com acne vulgar.

A avaliação global da eficácia de EE/DRSP enquanto tratamento da acne vulgar moderada em mulheres em idade fértil observada durante os estudos A25083 e A25152 mostra respostas estatisticamente significativas ao tratamento com EE/DRSP, em comparação com placebo, em todas as quatro variáveis da eficácia primária (lesão inflamatória, lesão não inflamatória, número total de lesões e mulheres com uma classificação "clara" ou "praticamente clara" na escala ISGA) e na maioria das variáveis da eficácia secundária (pápulas, pústulas e pontos negros fechados e abertos). A população incluída nos estudos é considerada representativa da respetiva população alvo para o tratamento da acne vulgar moderada.

Após seis meses de tratamento, em comparação com placebo, a contraceptivo EE/DRSP demonstrou uma redução estatística e clinicamente significativa de 15,6% (49,3% *versus* 33,7%) a nível das lesões inflamatórias, 18,5% (40,6% *versus* 22,1%) a nível das lesões não inflamatórias e 16,5% (44,6% *versus* 28,1%) a nível do número total de lesões. Além disso, uma percentagem mais elevada de doentes, 11,8% (18,6% *versus* 6,8%), mostrou uma classificação "clara" ou "praticamente clara" na escala ISGA (*Investigator's Static Global Assessment* - Avaliação Global Estática do Investigador). Conforme referido acima, estes resultados estão refletidos na secção de dados farmacodinâmicos da Informação do Medicamento relativo aos COC de EE/DRSP.

Segurança

O perfil de segurança dos COC de EE/DRSP na indicação aprovada é bem conhecido. Os riscos mais graves associados ao tratamento são eventos tromboembólicos venosos (ETV) e cancro da mama:

Eventos tromboembólicos venosos (ETV)

Relativamente ao risco de ETV associado aos COC de EE/DRSP, o estudo EURAS (estudo europeu) não conseguiu excluir uma pequena diferença em termos de risco de ETV entre a drospirenona e outros CO combinados. A magnitude deste risco relativo é semelhante à observada em estudos anteriores dos CO de desogestrel/gestodeno em comparação com CO de LNG. Isto foi corroborado por estudos de caso-controlo que apresentaram resultados consistentes com um risco 2 a 3 vezes maior para os CO contendo drospirenona *versus* CO contendo LNG.

A revisão mais recente efetuada pelo Grupo de Trabalho de Farmacovigilância (PhVWP) terminada em janeiro de 2012 veio confirmar que os CO contendo DRSP estão associados a um risco mais elevado de ETV do que os CO contendo levonorgestrel e que o risco pode ser semelhante ao dos CO contendo desogestrel/gestodeno.

Este é um fator importante que deve ser tido em conta aquando da escolha de um contraceptivo oral, podendo até impedir que os COC de EE/DRSP sejam encarados como opção de primeira escolha na contraceção, a nível da prática clínica.

Cancro da mama

Relativamente ao risco de cancro da mama, a maior meta-análise realizada até à data, a qual incluiu 53 297 mulheres com cancro da mama e 100 239 controlos, demonstrou que a utilização atual dos CO combinados esteve associada a um risco relativo (RR) de 1,24 (intervalo de confiança de 95%: 1,15-1,33). Além do mais, quando os dados foram analisados segundo a idade na primeira utilização, as mulheres que iniciaram a toma do CO antes dos 20 anos de idade apresentaram um risco mais elevado de cancro da mama do que as mulheres que iniciaram a sua toma mais tarde, RR = 1,22 (intervalo de confiança de 95%: 1,17-1,26; *Lancet* 1996).

Globalmente, o perfil de segurança dos contraceptivos orais de EE/DRSP é conhecido devido à sua utilização como contraceção oral, estando associado a acontecimentos adversos raros mas graves (ou seja, ETV e cancro da mama). Em comparação com outros contraceptivos orais combinados, o risco associado de ETV é mais elevado nos contraceptivos orais de EE/DRSP.

Medidas de minimização dos riscos

O titular da AIM apresentou um programa de minimização dos riscos destinado a garantir a utilização segura dos COC de EE/DRSP e a limitar a possível utilização não conforme na sequência da autorização da indicação a que se refere o pedido.

Após a autorização da indicação combinada, o conteúdo específico do programa educativo proposto deveria ser acordado com as autoridades nacionais competentes. Foram propostas ferramentas gerais (por exemplo, palestras, conferências e simpósios) destinadas aos profissionais de saúde como material educativo para prescritores, colocando a tónica no perfil risco-benefício da utilização de EE/DRSP na população alvo e na necessidade de desencorajar a utilização não conforme, bem como para reforçar junto das doentes a ideia de que o tratamento da acne moderada com EE/DRSP se limita às doentes que necessitam verdadeiramente de contraceção hormonal.

Além disso, e para monitorizar a eficácia do programa educativo com a consequente monitorização das práticas prescritoras dos COC de EE/DRSP na Europa, foram propostos dois estudos de utilização do fármaco. O titular da AIM comprometeu-se também a melhorar e expandir adicionalmente o programa educativo se a taxa de prescrição para o tratamento da acne moderada em mulheres que não procuravam contraceção acabasse por ser superior a 10% em ambos os estudos de utilização do fármaco.

O CHMP considerou que o titular da AIM propôs medidas para minimização dos riscos insuficientes para garantir uma utilização segura e eficaz de EE/DRSP na situação clínica específica a que se refere o pedido. É de esperar que o guia de prescrição tenha um impacto reduzido na adesão e conformidade com a Informação do Medicamento.

Avaliação risco-benefício geral

A eficácia geral do COC de EE/DRSP como tratamento da acne vulgar moderada nas mulheres em idade fértil foi demonstrada nos dois estudos controlados por placebo A25083 e A25152. Observaram-se respostas estatisticamente significativas ao tratamento com EE/DRSP em comparação com o placebo em todas as quatro variáveis de eficácia primária (lesão inflamatória, lesão não inflamatória, número total de lesões e mulheres com uma classificação "clara" ou "praticamente clara" na escala ISGA). A diferença média observada na redução do número total de lesões é de 16% entre EE/DRSP e placebo.

O perfil de segurança do COC de EE/DRSP é conhecido devido à sua utilização na qualidade de contraceção oral. O tratamento com EE/DRSP está associado aos riscos de eventos tromboembólicos venosos (ETV) e cancro da mama. Neste ponto, uma recente revisão da segurança efetuada em janeiro de 2012 pelo Grupo de Trabalho de Farmacovigilância veio confirmar que os CO contendo DRSP estão associados a um risco mais elevado de ETV do que os CO contendo levonorgestrel e que o risco pode ser semelhante ao dos CO contendo desogestrel/gestodeno. Este é um fator importante na prescrição de um contraceptivo oral, podendo até impedir que os COC de EE/DRSP sejam encarados como opção de primeira escolha na contraceção, a nível da prática clínica.

Relativamente ao risco de cancro da mama, dados publicados mostraram que a utilização atual de CO combinados está associada a um risco relativo (RR) de 1,24 (intervalo de confiança de 95%: 1,15–1,33). Além do mais, as mulheres que iniciaram a toma do CO antes dos 20 anos de idade

apresentaram um risco mais elevado de cancro da mama do que as mulheres que iniciaram a sua toma mais tarde, RR = 1,22 (intervalo de confiança de 95%: 1,17–1,26; *Lancet* 1996).

Globalmente, o perfil de segurança dos contraceptivos orais EE/DRSP é conhecido, estando associado a acontecimentos adversos graves (ou seja, ETV e cancro da mama). Em comparação com outros contraceptivos orais combinados, o risco associado de ETV é mais elevado nos contraceptivos orais de EE/DRSP.

Considerando tudo o referido acima e o facto de a acne ser uma afeição bastante frequente nas mulheres jovens, o Comité apresentou preocupações relativamente à possibilidade de um efeito benéfico observado pela doente com a utilização de EE/DRSP reduzir a motivação para parar a toma quando deixasse de existir a necessidade de contraceção, não sendo, por conseguinte, possível garantir que a utilização do medicamento se limitaria apenas ao tratamento da acne vulgar moderada em mulheres que procuram contraceção oral. Esta é uma questão preocupante dado que o risco de tromboembolia venosa relativamente ao CO contendo drospirenona é mais elevado (cerca do dobro) do que os CO contendo levonorgestrel.

O CHMP considerou que o titular da AIM propôs medidas de minimização dos riscos destinadas a garantir a utilização segura dos COC de EE/DRSP e limitar a possível utilização não conforme na sequência da autorização da indicação a que se refere o pedido. Nomeadamente, o programa educativo e os estudos de utilização do fármaco propostos para a monitorização da eficácia das medidas. Estas foram consideradas insuficientes para garantir a utilização segura e eficaz de EE/DRSP na situação clínica específica. É de esperar que o guia de prescrição tenha um impacto reduzido na adesão e conformidade com a Informação do Medicamento.

Assim, o potencial para restringir a duração do tratamento pelo programa de minimização dos riscos proposto não é considerado realista nem suficientemente eficaz. Além disso, a necessidade dupla de tratamento da acne enquanto a doente necessitar também de contraceção oral deverá existir no momento da prescrição. Na realidade, o prescritor deve verificar a necessidade de um tratamento da acne no início do período de prescrição. O titular da AIM não demonstrou de forma convincente como é que isto pode ser assegurado durante o tratamento. Adicionalmente, o titular da AIM não conseguiu demonstrar que, quando a necessidade de contraceção oral deixar de existir, as doentes serão comutadas para outros tratamentos da acne. Por conseguinte, continua a ser preocupante o potencial de exposição desnecessária a EE/DRSP por períodos de tempo prolongados na indicação da acne isoladamente e o facto de as atividades propostas para a minimização dos riscos serem insuficientes para garantir o uso de EE/DRSP na indicação da acne apenas por mulheres que procuram contraceção oral.

Com base no referido acima, o Comité considera que a inclusão do tratamento da acne vulgar na indicação pode aumentar desnecessariamente a utilização de EE/DRSP relativamente a um contraceptivo oral combinado mais seguro, não tendo sido possível identificar medidas de minimização passíveis de garantirem um nível de risco aceitável nesta situação clínica.

Por conseguinte, o CHMP concluiu que o pedido de alteração não satisfaz os critérios de autorização e recomenda a recusa da alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado para todo(s) o(s) medicamento(s) referidos no Anexo I.

Fundamentos para a recusa

Considerando que

- O Comité teve em conta o procedimento previsto no n.º 12 do artigo 6.º do Regulamento CE N.º 1084/2003 da Comissão, para Etinilestradiol-Drospirenona 24+4 e nomes associados

desencadeado pela Itália e pela Suécia. Estes Estados-Membros consideraram que a aprovação da alteração constituía um risco grave para a saúde pública com base no facto de o perfil risco-benefício geral para Etinilestradiol-Drospirenona 24+4 na indicação proposta ter sido considerado não aceitável à luz de:

- a) o risco maior conhecido de eventos tromboembólicos venosos (ETV) com os COC de DRSP em comparação com os COC de levonorgestrel (LNG);
 - b) a potencial utilização do medicamento em mulheres que não fazem parte da população alvo.
- O Comité considerou todos os dados disponíveis apresentados relacionados com a eficácia e segurança.
 - O Comité constatou que a eficácia geral de EE/DRSP enquanto tratamento da acne vulgar moderada nas mulheres em idade fértil foi demonstrada em dois estudos controlados por placebo. O CHMP reconheceu a eficácia na redução do número total de lesões.
 - O Comité considerou o perfil de segurança conhecido de EE/DRSP, sobretudo o risco mais elevado associado aos ETV em comparação com outros CO disponíveis.
 - O Comité encontrou mérito nas preocupações levantadas pelos Estados-Membros relativamente à continuação da utilização de EE/DRSP no tratamento da acne moderada quando a contraceção deixa de ser necessária, sendo que a relação risco-benefício não é aceitável considerando o risco de acontecimentos adversos raros mas graves em comparação com os benefícios clínicos limitados. O Comité considerou que as medidas de minimização dos riscos propostas não garantiriam a utilização limitada do medicamento no tratamento da acne moderada apenas em mulheres que procuram contraceção oral, não tendo conseguido identificar outras medidas de minimização dos riscos passíveis de diminuir um tal risco. Por conseguinte, o Comité concluiu que o pedido de alteração deve ser recusado. O CHMP constatou que existem outras opções de tratamento disponíveis para o tratamento da acne isoladamente.

Consequentemente, o CHMP concluiu, de acordo com o previsto no n.º 4 do artigo 32.º da Diretiva 2001/83/CE, que o pedido de alteração não satisfaz os critérios de autorização e recomenda a recusa da alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado relativamente ao Etinilestradiol-Drospirenona 24+4 e nomes associados (ver Anexo I).