Anexo I

Lista dos nomes, formas farmacêuticas, dosagens dos medicamentos, via de administração, titulares de autorização de introdução no mercado nos Estados Membros

Estado Membro (no EEE)	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Áustria	Gynial GmbH Gablenzgasse 11/III 1150 Wien Austria	Alisma 2mg/35µg Filmtablette	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Áustria	Ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH Albert-Schweitzer-Gasse 3 1140 Wien Austria	Bellgyn "ratiopharm" 2 mg/ 0,035 mg - überzogene Tabletten	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral
Áustria	Dermapharma GmbH, Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien, Austria	Cyprotomin 2 mg/0,035 mg Filmtabletten	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Áustria	Bayer Austria GmbH Herbststrasse 6-10 1160 Wien Austria	Diane mite - Dragees	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral
Áustria	Dermapharm AG Lil-Dagover-Ring 7 82031 Grünwald Germany	Femogyn 2 mg/0,035 mg überzogene Tabletten	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral
Áustria	Pelpharma Handels GmbH Stammhausstraße 31 1140 Wien Austria	Midane - Dragees	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral

Áustria	Bayer Austria GmbH Herbststrasse 6-10 1160 Wien Austria	Minerva - Dragees	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral
Áustria	Sandoz GmbH Biochemiestrase 10 6250 Kundl Austria	Xylia - Dragées	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral
Bélgica	Mithra Pharmaceuticals S.A. Rue Saint Georges 5 4000 Liège Belgium	Chloe	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Bélgica	Sandoz N.V. Telecom Gardens Medialaan 40 1800 Vilvoorde Belgium	Claudia-35	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral
Bélgica	Mithra Pharmaceuticals S.A. Rue Saint Georges 5 4000 Liège Belgium	Daphne	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral
Bélgica	Bayer N.V. Jan Emiel Mommaertslaan 14 1831 Machelen Belgium	Diane-35	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral

Bélgica	Mylan BVBA/SPRL Terhulpsesteenweg 6A 1560 Hoeilaart Belgium	Elisamylan	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral
Bélgica	3 DDD Pharma N.V. Diestersteenweg 349 3510 Hasselt Belgium	Gratiella 35	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral
Bulgária	Bayer Pharma AG Muellerstrasse 178 D-13353 Berlin Germany	Diane 35	0,035 mg 2,00 mg	Comprimido revestido	Via oral
Bulgária	Medico Uno Worldwide Ltd. 2 Grigori Afxentiou Street Larnaca 6023 Cyprus	Melleva	0,035 mg 2,00 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Bulgária	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Praha 10 Dolní Měcholupy Czech Republic	Chloe	0,035 mg 2,00 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
República Checa	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Praha 10 Dolní Měcholupy Czech Republic	CHLOE	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

República Checa	Heaton k.s. Na Pankráci 332/14 14000 Praha 4 Czech Republic	VREYA	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
República Checa	Bayer Pharma AG Muellerstrasse 178 D-13353 Berlin Germany	MINERVA	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral
República Checa	Bayer Pharma AG Muellerstrasse 178 D-13353 Berlin Germany	DIANE-35	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral
Dinamarca	Mithra Pharmaceuticals S.A. Rue Saint Georges 5 4000 Liège Belgium	Chloe	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Dinamarca	Teva Denmark A/S Parallelvej 10-12 DK-2800 Kongens Lyngby Denmark	Cypretyl	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Dinamarca	Bayer Pharma AG Muellerstrasse 178 D-13353 Berlin Germany	Diane Mite	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

Dinamarca	Alternova A/S Lodshusvej 11 DK-4230 Skælskør Denmark	Dianova Mite	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Dinamarca	Sandoz A/S Edvard Thomsens Vej 14 DK-2300 København S Denmark	Feminil mite	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Dinamarca	Stragen Nordic A/S Helsingørsgade 8C DK-3400 Hillerød Denmark	Vreya	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Dinamarca	Orifarm Generics A/S Postbox 69 Energivej 15 DK-5260 Odense S. Denmark	Zyrona	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Estónia	Bayer Pharma AG D-13342 Berlin Germany	Diane	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral
Estónia	Nycomed Sefa AS Jaama 55B 63308 Põlva Estonia	Femina	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral

Estónia	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 DE-89079 Ulm Germany	Cypretil	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral
Finlândia	Bayer Oy Pansiontie 47 FI-20210 Turku Finland	DIANE NOVA	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido	Via oral
Finlândia	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 DE-89079 Ulm Germany	CYPRETYL	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido	Via oral
Finlândia	Sandoz A/S Edvard Thomsens Vej 14 DK-2300 København S Denmark	FEMINIL	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido	Via oral
Finlândia	Stragen Nordic A/S Helsingørsgade 8C DK-3400 Hillerød Denmark	VREYA	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido	Via oral
França	Bayer Santé 220, avenue de la Recherche 59120 Loos France	DIANE 35 µg, coated tablet	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral

França	Bayer Santé 220, avenue de la Recherche 59120 Loos France	MINERVA 35 µg	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral
França	Bayer Santé 220, avenue de la Recherche 59120 Loos France	CYPROTERONE/ETHINYLESTRADIOL BAYER 35 µg	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral
França	Laboratoires Majorelle 80-82 rue Gallieni 92100 Boulogne Billancourt France	CYPROPHARM 2 mg/0,035 mg	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral
França	DCI Pharma 180 Rue Eugene Avinee 59120 Loos France	CYPROTERONE/ETHINYLESTRADIOL DCI PHARMA 2 mg/0,035 mg	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral
França	EG LABO - LABORATOIRES EUROGENERICS 12 rue Danjou le Quintet bâtiment A 92517 Boulogne Billancourt Cedex France	CYPROTERONE/ETHINYLESTRADIOL EG 2 mg/0,035 mg	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral

França	Ranbaxy Pharmacie Generiques 11-15 quai de Dion Bouton 92800 Puteaux France	CYPROTERONE/ETHINYLESTRADIOL RANBAXY 2 mg/0,035 mg	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral
França	Teva Sante 110 Esplanade du Général de Gaulle 92931 Paris la Defence France	CYPROTERONE/ETHINYLESTRADIOL RATIOPHARM 2 mg/0,035 mg	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral
França	SANDOZ 49 avenue Georges Pompidou 92593 Levallois Perret Cedex France	CYPROTERONE/ETHINYLESTRADIOL SANDOZ 2 mg/0,035 mg	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral
França	Teva Sante 110 Esplanade du Général de Gaulle 92931 Paris la Defence France	CYPROTERONE/ETHINYLESTRADIOL TEVA 2 mg/0,035 mg	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral
França	Sanofi Aventis France 1-13 Boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	CYPROTERONE/ETHINYLESTRADIOL ZENTIVA 2 mg/0,035 mg	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral

França	ZYDUS France Parc d'Activités des Peupliers 25 rue des Peupliers 92000 Nanterre France	CYPROTERONE/ETHINYLESTRADIOL ZYDUS 2 mg/0,035 mg	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral
França	CHEMICAL FARMA 19-23 rue d'Hautpoul 75019 Paris France	ELLEACNELLE 2 mg/0,035 mg	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral
França	MYLAN SAS 117 allée des Parcs 69800 Saint Priest France	EVEPAR 2 mg/0,035 mg	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral
França	EFFIK bâtiment ''le Newton'' 9-11 rue Jeanne Braconnier 92366 Meudon la Foret France	HOLGYEME 2 mg/0,035 mg	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral
França	Pierre Fabre Dermatologie 45, place Abel Gance F-92100 Boulogne France	LUMALIA 2 mg/0,035 mg	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral
Alemanha	Dermapharm AG Lil-Dagover-Ring 7 82031 Grünwald Germany	Cyproethinyl acis	0,035 mg 2,00 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

Alemanha	Aristo Pharma GmbH Wallenroder Str. 8-10 13435 Berlin Germany	Jennifer 35 2 mg/0,035 mg Filmtabletten	0,035 mg 2,00 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	Bayer Vital GmbH Kaiser-Wilhelm-Allee 51373 Leverkusen Germany	Diane-35 0,035 mg/2mg überzogene Tablette	0,035 mg 2,00 mg	Comprimido revestido	Via oral
Alemanha	Dermapharm AG Lil-Dagover-Ring 7 82031 Grünwald Germany	Cyproteronacetat/Ethinylestradiol Dermapharm 2 mg/0,035 mg überzogene Tablette	0,035 mg 2,00 mg	Comprimido revestido	Via oral
Alemanha	Hexal Aktiengesellschaft Industriestr. 25 83607 Holzkirchen Germany	Bella HEXAL 35 2 mg/0,035 mg überzogene Tablette	0,035 mg 2,00 mg	Comprimido revestido	Via oral
Alemanha	Mylan dura GmbH Wittichstr. 6 64295 Darmstadt Germany	Juliette	0,035 mg 2,00 mg	Comprimido revestido	Via oral
Alemanha	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 DE-89079 Ulm Germany	Attempta-ratiopharm 35 2 mg/0,035 mg überzogene Tablette	0,035 mg 2,00 mg	Comprimido revestido	Via oral

Alemanha	Taurus Pharma GmbH Benzstr. 11 61352 Bad Homburg Germany	Ergalea 2,00/0,035 mg Filmtabletten	0,035 mg 2,00 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	UCB Pharma GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 40789 Monheim Germany	Moea Sanol 2 mg/0,035 mg überzogene Tabletten	0,035 mg 2,00 mg	Comprimido revestido	Via oral
Grécia	Bayer Hellas ABEE Sorou 18-20 Maroussi Athens GR-15125 Greece	GYNOFEN 35	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral
Hungria	Pliva Hungária Kereskedelmi és Szolgáltató Kft. Rákóczi út 70-72 Budapest 1074 Hungary	Bellune Pliva	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral
Hungria	Bayer Pharma AG Muellerstrasse 178 D-13353 Berlin Germany	Diane	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral
Hungria	Bayer Pharma AG Muellerstrasse 178 D-13353 Berlin Germany	Minerva	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral

Islândia	Bayer Pharma AG D-13342 Berlin Germany	Diane mite	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido	Via oral
Islândia	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 DE-89079 Ulm Germany	Cypretyl	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral
Irlanda	Generics (UK) Limited Station Close Potters Bar Hertfordshire EN6 1TL United Kingdom	Cyproterone Acetate/Ethinylestradiol Tablets 2mg/0.035mg	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido	Via oral
Irlanda	Bayer Limited The Atrium Blackthorn Road Sandyford Dublin 18 Irlend	Dianette 2mg/35 microgram coated tablets.	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral
Itália	Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 20156 Milano (MI) Italy	DIANE	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral
Itália	FIDIA Farmaceutici S.p.A. Via Ponte della Fabbrica 3/A 35031 Abano Terme (PD) Italy	VISOFID	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral

Letónia	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Praha 10 Dolní Měcholupy Czech Republic	Chloe 35 micrograms/2 mg film-coated tablets	0,035 mg 2,00 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Letónia	Takeda Pharma AS Jaama 55B 63308 Põlva Estonia	Femina 2 mg/35 micrograms coated tablets	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral
Letónia	Bayer Pharma AG Muellerstrasse 178 D-13353 Berlin Germany	Diane 2000 micrograms/35 micrograms film-coated tablets	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido por pelicula	Via oral
Lituânia	Bayer Pharma AG Muellerstrasse 178 D-13353 Berlin Germany	Diane	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral
Lituânia	Nycomed Sefa AS Jaama 55B 63308 Põlva Estonia	Femina	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral
Lituânia	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Praha 10 Dolní Měcholupy Czech Republic	CHLOE	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Lituânia	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 DE-89079 Ulm Germany	Cypretil	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral

Luxemburgo	Bayer SA/NV 14 J.E. Mommaertslaan B-1831 Diegem Belgium	Diane-35	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral
Luxemburgo	Mithra Pharmaceuticals S.A. Rue Saint Georges 5 4000 Liège Belgium	Chloe	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral
Luxemburgo	Mithra Pharmaceuticals S.A. Rue Saint Georges 5 4000 Liège Belgium	Daphne	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral
Luxemburgo	Pierre Fabre Dermatologie 45, place Abel Gance F-92100 Boulogne France	Lumalia	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral
Malta	Stragen UK Limited Castle Court 41 London Road Reigate, Surrey RH2 PRJ United Kingdom	Clairette 2000/35 Tablets	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral
Malta	Sandoz d.d Verovskova 57 1000 Ljubljana Slovenia	Acnocin 2000/35 Tablets	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral

Noruega	Bayer Pharma AG Muellerstrasse 178 D-13353 Berlin Germany	Diane	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral
Noruega	Sandoz Edvard Thomsens Vej 14 2300 KØBENHAVN S Denmark	Feminil	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral
Noruega	Orifarm Generics A/S Postbox 69 Energivej 15 DK-5260 Odense S. Denmark	Zyrona	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral
Polónia	Acis Arzneimittel GmbH Lil-Dagover-Ring 7 82031 Grünwald Germany	Acnemine	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Polónia	Bayer Pharma AG Muellerstrasse 178 D-13353 Berlin Germany	Diane-35	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Polónia	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Praha 10 Dolní Měcholupy Czech Republic	Chloe	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

Polónia	Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A. ul. Marszałka J. Piłsudskiego 5 95-200 Pabianice Poland	Cyprest	0,035 mg 2,00 mg	Comprimido revestido	Via oral
Polónia	Polfarmex S.A. Józefów 9 99-300 Kutno Poland	OC-35	0,035 mg 2,00 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Polónia	SymPhar Sp. z o.o. ul. Włoska 1 00-777 Warszawa Poland	Syndi-35	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral
Polónia	Sun-Farm Sp. z o.o. Człekówka 75 05-340 Kołbiel Poland	Cyprodiol	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral
Portugal	Berlifarma - Especialidades Farmacêuticas, Lda. Rua Quinta Pinheiro, 5, Outurela 2794-003 Carnaxide Portugal	Diane 35	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral

Portugal	Mylan, Lda. Rua Alfredo da Silva, 3 C-4º 1300-040 Lisboa Portugal	Acetato Ciproterona/ Etinilestradiol 2 mg/ 0,035 mg Comprimidos	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral
Portugal	Generis Farmacêutica, S.A. Rua Joao de Deus, 19 2700-487 Amadora Portugal	Ciproterona + Etinilestradiol Generis	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral
Portugal	Generis Farmacêutica, S.A. Rua Joao de Deus, 19 2700-487 Amadora Portugal	Ciproterona + Etinilestradiol Inventis	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral
Roménia	Bayer Pharma AG Muellerstrasse 178 D-13353 Berlin Germany	DIANE- 35	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral
Roménia	Ladeepharma Pharmaceutical Limited Lajos u. 48-66 E ép. 5. em. H-1036 Budapest Hungary	MELLEVA 2mg/0,035mg	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Eslováquia	Heaton a.s. Na Pankráci 14 14000 Praha 4 Czech Republic	Vreya	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral

Eslováquia	Bayer Pharma AG Muellerstrasse 178 D-13353 Berlin Germany	Minerva	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral
Eslováquia	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Praha 10 Dolní Měcholupy Czech Republic	CHLOE	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral
Eslováquia	Bayer Pharma AG Muellerstrasse 178 D-13353 Berlin Germany	Diane-35	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral
Eslovénia	Bayer Pharma AG Muellerstrasse 178 D-13353 Berlin Germany	Diane 0,035 mg/2 mg obložene tablete	0,035 mg 2,00 mg	Comprimido revestido	Via oral
Espanha	BAYER HISPANIA, S.L. Avda. Baix Llobregat 3 y 5 08970 Sant Joan Despi Barcelona Spain	DIANE 35	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral

Espanha	BAYER HISPANIA, S.L. Avda. Baix Llobregat 3 y 5 08970 Sant Joan Despi Barcelona Spain	DIANE 35 DIARIO	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral
Espanha	Laboratorios EFFIK, S.A. San Rafael, 3 28108 Alcobendas Madrid Spain	ETINILESTRADIOL/CIPROTERONA GINESERVICE 0,035 mg/2 mg comprimidos EFG	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral
Espanha	Sandoz Farmaceutica, S.A. Avda. Osa Mayor, 4 28023 Aravaca Madrid Spain	ACETATO DE CIPROTERONA/ETINILESTRADIOL SANDOZ 2 mg/0,035 mg comprimidos recubiertos EFG	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Espanha	Laboratorios EFFIK, S.A. San Rafael, 3 28108 Alcobendas Madrid Spain	GYNEPLEN 0,035 mg/2 mg comprimidos recubiertos	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral
Espanha	Farmalider S.A. Calle Aragoneses, 15 28108 Alcobendas Madrid Spain	DIALIDER 2/0,035 mg comprimidos recubiertos con película	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

Espanha	Teva Pharma, SLU Anabel Segura 11 Edificio Albatros B 1ª planta 28108 Alcobendas Madrid Spain	CYPRINETTE DIARIO 0,035 mg/2 mg comprimidos recubiertos EFG	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral
Suécia	Bayer Pharma AG Muellerstrasse 178 D-13353 Berlin Germany	Diane®	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido	Via oral
Suécia	Orifarm Generics A/S Postbox 69 Energivej 15 DK-5260 Odense S. Denmark	Zyrona	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido	Via oral
Holanda	Actavis B.V. Baarnsche Dijk 1 3741 LN Baarn The Netherlands	Cyproteronacetaat/ethinylestradiol Actavis 2/0,035 mg, filmomhulde tabletten 2 mg/0,035 mg	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Holanda	Apotex Europe B.V. Darwinweg 20 2333 CR Leiden The Netherlands	Cyproteronacetaat/ethinylestradiol Apotex 2/0,035 mg, omhulde tabletten	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Holanda	Centrafarm B.V. Nieuwe Donk 3 4879 AC Etten-Leur The Netherlands	Cyproteronacetaat/Ethinylestradiol CF 2/0,035 mg, omhulde tablet	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

Holanda	Mylan B.V. Dieselweg 25 3752 LB Bunschoten The Netherlands	Cyproteronacetaat/Ethinylestradiol Mylan 2 mg/0,035 mg, omhulde tabletten	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Holanda	Mylan B.V. Dieselweg 25 3752 LB Bunschoten The Netherlands	Cyproteronacetaat/Ethinylestradiol Mylan 2 mg/0,035 mg, omhulde tabletten	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Holanda	ratiopharm Nederland B.V. Swensweg 5 2031 GA Haarlem The Netherlands	Cyproteronacetaat/ethinylestradiol ratiopharm 2 mg/0,035 mg, omhulde tabletten	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Holanda	Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere The Netherlands	Cyproteronacetaat/Ethinylestradiol Sandoz 2/0,035, omhulde tabletten	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Holanda	Mylan B.V. Dieselweg 25 3752 LB Bunschoten The Netherlands	Cyproteronacetaat/Ethinylestradiol 2 mg/0,035 mg, omhulde tabletten	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Holanda	Pharmachemie B.V. Swensweg 5 2031 GA Haarlem The Netherlands	Cyproteronacetaat/Ethinylestradiol 2/0,035 PCH, omhulde tabletten 2 mg/0,035 mg	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Holanda	Stragen Nordic A/S Helsingørsgade 8C DK-3400 Hillerød Denmark	Ethinylestradiol 0,035 mg /Cyproteronacetaat 2 mg, omhulde tabletten	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

Holanda	Bayer B.V. Energieweg 1 3641 RT Mijdrecht The Netherlands	Diane-35, omhulde tabletten	2,00 mg 0,035 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Reino Unido	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury, Berkshire RG14 1JA, United Kingdom	Dianette Tablets	0,035 mg 2,00 mg	Comprimido revestido	Via oral
Reino Unido	Teva UK Limited Brampton Road Hampden Park Eastbourne East Sussex BN22 9AG United Kingdom	Co-Cyprindiol Tablets 2000/35	0,035 mg 2,00 mg	Comprimido revestido	Via oral
Reino Unido	Stragen UK Limited Castle Court 41 London Road Reigate, Surrey RH2 PRJ United Kingdom	Clairette Tablets 2000/35	0,035 mg 2,00 mg	Comprimido revestido	Via oral
Reino Unido	Chatfield Pharmaceuticals Limited Kramer Mews London SW5 9JL United Kingdom	Camilette Co-Cyprindiol 2000/35 Tablets	0,035 mg 2,00 mg	Comprimido	Via oral

Reino Unido	Sandoz Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom	Acnocin 2000/35 Tablets	0,035 mg 2,00 mg	Comprimido revestido	Via oral
Reino Unido	Sandoz Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom	Cyproterone Acetate 2.0mg Ethinylestradiol 0.035mg Tablets	0,035 mg 2,00 mg	Comprimido revestido	Via oral
Reino Unido	Generics (UK) Limited Station Close Potters Bar Hertfordshire EN6 1TL United Kingdom	Co-Cyprindiol Tablets 2mg/0.035mg	0,035 mg 2,00 mg	Comprimido revestido	Via oral
Reino Unido	Generics (UK) Limited Station Close Potters Bar Hertfordshire EN6 1TL United Kingdom	Generics UK Cyproterone Acetate and Ethinylestradiol Tablets	0,035 mg 2,00 mg	Comprimido revestido	Via oral
Reino Unido	Strandhaven Limited 600 High Road Seven Kings, Ilford Essex IG3 8BS United Kingdom	Strandhaven Co-Cyprindiol 2000/35 Tablets	0,035 mg 2,00 mg	Comprimido revestido	Via oral

Reino Unido	Fannin (UK) Limited 42-46 Booth Drive Park Farm South Wellingborough Kent NN8 6GT United Kingdom	Fannin UK Co-Cyprindiol 2000/35 Tablets	0,035 mg 2,00 mg	Comprimido revestido por película	Oral use
Reino Unido	Farmalider SA Calle Aragoneses 15 Alcobendas Madrid E-28108 Spain	Dialider Tablets	0,035 mg 2,00 mg	Comprimido revestido por película	Oral use
Reino Unido	Cipla (EU) Limited Hillbrow House Hillbrow Road Esher Surrey KT10 9NW United Kingdom	Co-Cyprindiol 2000/35 Tablets	0,035 mg 2,00 mg	Comprimido revestido por película	Oral use

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado sujeitas a condições

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado sujeitas a condições

O CMDh, tendo em conta a recomendação do Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância (PRAC) de 16 de maio de 2013, relativa aos medicamentos contendo acetato de ciproterona/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg), concorda com a referida recomendação, conforme descrito de seguida:

Resumo da avaliação científica dos medicamentos contendo acetato de ciproterona/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg) efetuada pelo PRAC

Em janeiro de 2013, a agência reguladora dos medicamentos francesa (ANSM) decidiu suspender os medicamentos contendo acetato de ciproterona/etinilestradiol (ACP/EE) (2 mg/0,035 mg) em França no prazo de três meses. A ANSM considerou que o risco de tromboembolismo venoso e arterial (TEV e TEA) é superior aos benefícios no tratamento da acne.

Tendo em consideração as informações acima referidas, em 4 de fevereiro de 2013, a França solicitou ao PRAC que, nos termos do artigo 107.º-I da Diretiva 2001/83/CE[1], avaliasse as preocupações supramencionadas relativas ao tromboembolismo e ao seu impacto na relação risco-benefício dos medicamentos contendo acetato de ciproterona/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg), e que fornecesse o seu parecer quanto às medidas necessárias para garantir uma utilização segura e eficaz, bem como se a Autorização de Introdução no Mercado para este medicamento deveria ser mantida, alterada, suspensa ou retirada. O acetato de ciproterona exerce o seu efeito antiandrogénico ao bloquear os recetores dos androgénios. Também reduz a síntese dos androgénios através de um efeito de *feedback* negativo no eixo hipotálamo-hipófise-ovários.

O medicamento foi autorizado pela primeira vez na Alemanha, em 1985, a que se seguiram os restantes países da UE. O texto da indicação dos medicamentos contendo acetato de ciproterona/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg) varia entre os Estados-Membros da UE. De um modo geral, os medicamentos contendo acetato de ciproterona/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg) estão autorizados para o tratamento de sintomas androgénicos em mulheres, como formas marcadas de acne, seborreia, e formas ligeiras de hirsutismo. Em alguns Estados-Membros, está também autorizado para a alopecia androgenética.

A associação de acetato de ciproterona/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg) funciona em simultâneo como um contracetivo hormonal.

Sabe-se que os medicamentos contendo acetato de ciproterona/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg) aumentam o risco de acontecimentos tromboembólicos (AT). Em julho de 2002, o Grupo de Trabalho de Farmacovigilância (PhVWP) debateu os riscos tromboembólicos venosos (TEV) e tromboembólicos arteriais (TEA) elevados e concluiu que a utilização de acetato de ciproterona/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg) deve ser restringida, tendo em conta os acontecimentos tromboembólicos. O texto acordado pelo PhVWP apenas foi implementado na íntegra em 11 Estados-Membros.

Os acontecimentos tromboembólicos são acontecimentos adversos que ocorrem habitualmente numa veia das pernas (trombose venosa profunda). Quando o diagnóstico não é realizado e não se inicia qualquer tratamento, ou quando a trombose não apresenta sintomas claros, o coágulo pode deslocar-se em sentido ascendente, até aos pulmões (embolia pulmonar) ou até ao cérebro (embolia cerebral). O diagnóstico incorreto é uma possibilidade real, dado que os AT têm sintomas difusos e são

[1] Relatório de avaliação francês de fevereiro de 2013 – Fundamentação para o início do procedimento nos termos do artigo 107.º-I da Diretiva 2001/83/CE relativamente a ciproterona/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg) – apresentado pela ANSM, França

um acontecimento raro na população de mulheres jovens saudáveis. Globalmente, os TEV podem ser fatais em 1 a 2% dos casos.

Os fatores de risco conhecidos relativos aos TEV incluem antecedentes de TEV, gravidez, traumatismo, cirurgia, imobilização (por exemplo, após uma cirurgia ou voos de longa duração), obesidade e tabagismo (ou seja, todas as situações que correspondem a um estado protrombótico). Existem também alguns defeitos trombofílicos hereditários que aumentam o risco. Por conseguinte, na informação do medicamento relativa aos medicamentos contendo EE (por exemplo, contracetivos orais de associação (COA)), recomenda-se que se verifique os antecedentes pessoais e familiares de TEV antes da sua prescrição.

Foi demonstrado que o risco de TEV é mais alto durante o primeiro ano em que as mulheres começam a tomar contracetivos hormonais ou quando reiniciam a sua toma após um período de não utilização de pelo menos um mês (Dinger *et al*, 2007). Após um risco inicial mais alto (durante o primeiro ano), o risco diminui para um nível inferior constante.

Relativamente ao tratamento da acne, aplicam-se terapêuticas tópicas para a acne ligeira a moderada, sem que exista um estado hiperandrogénico. Elas incluem peróxido de benzoílo, retinoides, antibióticos, ácido salicílico e ácido azelaico. Os tratamentos alternativos para a acne moderada a grave incluem os antibióticos de longa duração (tópicos ou sistémicos), os queratolíticos e os retinoides (tópicos ou sistémicos, com riscos conhecidos de teratogenicidade e sujeitos a um plano de prevenção da gravidez e a análises regulares da função hepática). Além disso, existem outros tratamentos farmacológicos alternativos conhecidos para os sintomas androgénicos graves (sobretudo hirsutismo).

Segurança clínica

O PRAC reviu todos os dados disponíveis derivados de estudos clínicos, estudos farmacoepidemiológicos, literatura publicada e experiência pós-comercialização no mercado relativos à segurança dos medicamentos contendo acetato de ciproterona/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg), bem como os documentos apresentados pelas partes interessadas, sobretudo no que se refere aos acontecimentos tromboembólicos.

a. *Acontecimentos tromboembólicos*

Estudos clínicos

Para avaliar os efeitos tromboembólicos venosos e arteriais nos estudos clínicos com ACP/EE, apenas são aqui abordados os estudos clínicos que documentaram acontecimentos adversos.

O titular da AIM do medicamento originador promoveu 10 ensaios clínicos de fase III, com o propósito de obter informações sobre a segurança destes medicamentos. O número total de doentes expostos nestes estudos ascende a 2455.

Com exceção do relatório do estudo AI58, não foram notificados casos de TEV ou TEA nos doentes que participaram nos 10 ensaios clínicos promovidos pelo titular da AIM com (ACP/EE) (2 mg/0,035 mg). No estudo AI58, uma doente a tomar ACP/EE desenvolveu TEV.

O titular da AIM efetuou uma revisão sistemática da literatura científica (data de *cutoff*: 14 de fevereiro de 2013) na MEDLINE, EMBASE, *Derwent Drug File* e *BIOSIS Previews*, relativamente a estudos clínicos que abrangem doenças cardiovasculares e ACP/EE (2 mg/0,035 mg). Em nenhum dos 118 estudos clínicos identificados e descritos na literatura científica foi notificado qualquer acontecimento cardiovascular/tromboembólico venoso ou arterial no decorrer do estudo.

Estudos de vigilância de segurança pós-comercialização no mercado

Estão em curso dois estudos de grandes dimensões de vigilância pós-comercialização no mercado que geram dados secundários relativos à utilização dos medicamentos contendo ACP/EE (2 mg/0,035 mg). Estes estudos (INAS-OC e INAS-SCORE) investigam a segurança dos contracetivos orais de associação YAZ (3 mg de drospirenona/0,020 mg de etinilestradiol) e Qlaira (dienogest/valerato de estradiol, regime posológico de titulação descendente), respetivamente. As preparações hormonais que contêm ACP/EE (2 mg/0,035 mg) fazem parte dos braços de comparação destes estudos. No início de ambos os estudos, todas as mulheres incluídas às quais foi prescrito um contracetivo oral foram inquiridas quanto ao motivo da prescrição (depois de terem recebido a prescrição). Devido à natureza observacional destes dois estudos que comparam contracetivos orais de associação recentemente comercializados com um grupo de comparação, não se verificou qualquer restrição deste grupo a associações hormonais específicas por via oral. Os profissionais de saúde incluíram nos estudos utilizadoras de ACP/EE (2 mg/0,035 mg) devido ao facto de, em muitos países europeus, a associação ACP/EE (2 mg/0,035 mg) incluir a indicação de contraceção nas mulheres que necessitam de tratamento para patologias cutâneas androgeno-dependentes.

INAS-OC

O INAS-OC é um estudo de vigilância ativa, prospetivo e não intervencional, concebido para avaliar o risco da utilização a curto e a longo prazo de YAZ (3 mg de drospirenona/0,020 mg de etinilestradiol), Yasmin (3 mg de drospirenona/0,030 mg de etinilestradiol) e de contracetivos orais e ACP/EE (2 mg/0,035 mg), realizado em 6 países europeus e nos Estados Unidos. Os principais resultados de interesse são os acontecimentos cardiovasculares, em particular a incidência de TEV e TEA, durante o uso de contraceção oral. No total, foram incluídas no estudo 1672 utilizadoras de preparações contendo ACP/EE (2 mg/0,035 mg), o que representa 7,5% da população total do estudo.

Neste estudo, cerca de 60% das mulheres às quais foi prescrita uma preparação contendo ACP/EE referiram especificamente no questionário inicial que a sua prescrição de ACP/EE (2 mg/0,035 mg) se destinava ao tratamento da acne e/ou da síndrome de ovários poliquísticos (SOPQ). Isso verificou-se apesar de os critérios de inclusão no estudo terem selecionado principalmente doentes para as quais a contraceção era o motivo inicial da consulta. O facto de as mulheres recordarem a ligação com a acne/SOPQ indica que a necessidade de tratamento da patologia cutânea/hiperandrogenismo de cada paciente foi abordada especificamente durante as suas consultas e motivou a prescrição de ACP/EE (2 mg/0,035 mg).

INAS-SCORE

O INAS-SCORE teve início após o lançamento do Qlaira (dienogest/valerato de estradiol, regime posológico de titulação descendente) na Europa (setembro de 2009) e nos EUA (outubro de 2010) e consiste num estudo de segurança prospetivo, não intervencional e pós-aprovação realizado na Alemanha, Áustria, EUA, França, Itália, Polónia, Reino Unido e Suécia. O estudo (atualmente em curso) destina-se a avaliar os riscos da utilização a curto e a longo prazo de Qlaira (dienogest/valerato de estradiol, regime posológico de titulação descendente) e de contracetivos orais e inclui o ACP/EE (2 mg/0,035 mg).

No total, foram incluídas no estudo 1094 utilizadoras de preparações contendo ACP, o que representa 5,5% da população total do estudo com base no 6.º relatório intercalar deste estudo em curso.

Neste estudo, quase 67% das mulheres a quem foram prescritas preparações contendo ACP lembraram-se, após a conversa com o seu profissional de saúde, que a prescrição se destinou ao tratamento da acne e/ou da SOPQ, o que indica que a patologia cutânea foi abordada durante o aconselhamento e foi mencionada como o principal motivo para a prescrição de ACP/EE (2 mg/0,035 mg).

O titular da AIM comentou que os dados destes dois estudos indicam que, mesmo quando o motivo principal da consulta é quase certamente a contraceção, 63% das prescrições de ACP/EE (2 mg/0,035 mg) são associadas pelas próprias doentes à acne e/ou a outras patologias hiperandrogénicas. Para determinar a percentagem real, seria necessário perguntar diretamente ao médico que efetuou a prescrição. Nenhum estudo recolheu esses dados e, por conseguinte, esta limitação do desenho deve ser tida em conta no momento da interpretação dos dados.

Estudos de coorte

O titular da AIM forneceu uma descrição geral de 6 estudos de coorte (2 dos quais com análises adicionais de caso-controlo dentro da coorte), 7 estudos de caso-controlo que avaliam o risco de TEV associado a ACP/EE e um estudo de coorte que avalia o risco de TEA associado a ACP/EE. Nestes estudos, o risco de TEV entre as utilizadoras de ACP/EE foi comparado com o risco de TEV em mulheres que não utilizam o medicamento, bem como com o risco de TEV que resulta da utilização de diversos tipos de contracetivos orais de associação (COA). Não foram apresentados dados de segurança comparativos *versus* medicamentos registados para o tratamento da acne/hirsutismo/SOPQ.

Nenhum dos estudos inclui informações sobre a taxa de mortalidade por TEV entre as utilizadoras de ACP/EE, exceto no caso do estudo Seaman 2003, o qual indica que nenhum dos 179 acontecimentos TEV foi fatal, incluindo os 23 acontecimentos entre as doentes expostas ao ACP/EE (2 mg/0,035 mg).

Diversos estudos observacionais avaliaram o risco de TEV com a utilização de ACP/EE (2 mg/0,035 mg). Os estudos revelam uma variabilidade considerável em termos de risco relativo, em comparação com a não utilização ou com outros COA, bem como em termos de risco absoluto de TEV. Segundo estudos anteriores, o risco de TEV (idiopáticos) nas utilizadoras de ACP/EE é superior em comparação com as utilizadoras de COA contendo levonorgestrel, ou de COA convencionais, respetivamente, com níveis baixos de estrogénios (<50 µg) (Vasilakis-Scaramozza & Jick 2001, Seaman *et al*, 2003). De acordo com estudos posteriores (Lidegaard *et al.* 2003, Seaman *et al*. 2004), tendo este último abordado a questão de resultados causadores de confusão, foi possível concluir que o risco absoluto de TEV entre as mulheres a tomarem ACP/EE não é significativamente maior que nas mulheres a tomarem COA. Estudos mais recentes que avaliaram o risco de TEV em utilizadoras de diversos COA e ACP/EE (incluindo Lidegaard 2009, Hylckama 2009) apresentavam lacunas metodológicas significativas (dados em falta relativos a elementos causadores de confusão) que levantam questões acerca da validade das suas conclusões. Além disso, os padrões de utilização de ACP/EE e COA para a contraceção oral poderão diferir de forma significativa.

É provável que a interrupção e o reinício sejam mais frequentes com a associação ACP/EE (2 mg/0,035 mg), indicada para o tratamento de doenças androgeno-dependentes como a acne, relativamente às quais a informação do medicamento refere que a medicação pode ser interrompida após a melhoria dos sintomas e reiniciada em caso de recorrência dos sintomas. Conforme alguns dados recentes demonstraram, após uma interrupção do tratamento, reiniciar a utilização de um COA ou mudar para outro resulta num risco excessivo. Globalmente, não existem evidências conclusivas quanto a um risco mais elevado de TEV com ACP/EE (2 mg/0,035 mg) em comparação com COA, incluindo aqueles que contêm levonorgestrel.

Estudos epidemiológicos vieram sugerir a existência de uma associação entre o uso de COA em geral e um risco elevado de doenças trombóticas e tromboembólicas arteriais, como enfarte do miocárdio e acidentes vasculares cerebrais. Estes acontecimentos ocorrem raramente. Os acontecimentos tromboembólicos arteriais podem ser potencialmente fatais ou podem ter um resultado fatal. São escassos os dados existentes sobre as doenças trombóticas e tromboembólicas arteriais com ACP/EE (2 mg/0,035 mg) ou com acetato de ciproterona isoladamente. Num estudo recente (Lidegaard, 2012), as análises comparativas do risco relativo de AVC e enfarte do miocárdio trombóticos entre as diversas progestinas, incluindo o levonorgestrel, e a não utilização, apresentam a mesma magnitude e não

mostram diferenças entre as diversas progestinas. Além disso, relativamente à associação ACP/EE (2 mg/0,035 mg) *versus* não utilização, não se chega a atingir significância estatística.

Notificação pós-comercialização no mercado

Os acontecimentos tromboembólicos são reações adversas medicamentosas conhecidas e raras associadas à utilização de preparações contendo estrogénios-progestogénios, incluindo ACP/EE (2 mg/0,035 mg).

O titular da AIM do medicamento originador incluiu informações sobre acontecimentos tromboembólicos nos Relatórios Periódicos de Segurança (RPS) anuais relativos à associação ACP/EE. Com base no último RPS (período de notificação de 1 de junho de 2011 a 31 de maio de 2012, PBD: 31 de maio de 2012), a frequência de notificação de todos os acontecimentos trombóticos/tromboembólicos (arteriais, venosos e não especificados) comunicados durante o período de notificação foi de 1,3 por cada 100 000 mulheres-anos. Em comparação com a frequência de notificação correspondente durante os seis períodos de RPS anteriores, que variou entre 0,8 e 1,5 por 100 000 mulheres-anos, não existem evidências de um aumento global da frequência de notificação de acontecimentos trombóticos/tromboembólicos. A frequência de notificação é inferior à incidência de TEV notificada em estudos epidemiológicos.

Relativamente ao período entre o lançamento global de ACP/EE (2 mg/0,035 mg) e 30 de janeiro de 2013, o titular da AIM recebeu de fontes situadas a nível mundial notificações relativas a 968 casos (graves (93%) e não graves (7%), clinicamente confirmados (85%) e não clinicamente confirmados (15%)) de acontecimentos trombóticos/tromboembólicos, independentemente da sua natureza (arterial, venosa ou não especificada), referentes a doentes do sexo feminino. Um destes 968 casos foi notificado a partir do ensaio clínico ME94162/AI58. Os 968 casos referidos incluem 7% do número total de notificações de RAM recebidas cumulativamente até 30 de janeiro de 2013 (n = 13 875 no total).

A associação ACP/EE (2 mg/0,035 mg) foi prescrita de acordo com a indicação (ou seja, sintomas androgénicos) em 40% dos casos e foi prescrita para um uso não conforme com a indicação aprovada em 31% dos casos (como contracetivo ou devido a irregularidades menstruais). Em 30% dos casos, desconhecia-se a indicação de prescrição.

A taxa global de notificação espontânea relativa a todos os casos de acontecimentos trombóticos/tromboembólicos é de 1,3 por cada 100 000 mulheres-anos. A estimativa baseia-se numa exposição global calculada de doentes de 75 417 345 mulheres-anos e em 968 notificações de AT a nível mundial.

Foi comunicada a idade de 877 das 968 doentes (90,6%), as quais tinham idades compreendidas entre os 13 e os 63 anos (média de 27 anos, mediana de 25 anos) no momento do acontecimento. 88 (9,1%) notificações de RAM referiam-se a doentes com menos de 18 anos de idade, 639 (66%) a doentes entre os 18 e os 35 anos de idade e 150 (15,5%) notificações diziam respeito a doentes com idade superior a 35 anos. Não foi referida a idade de 91 (9,4%) doentes.

Foi comunicado o peso e a altura de 258 (26,7%) das 968 doentes. O IMC destas doentes variou entre 15 e 54 (média 24, mediana 23), ao passo que um IMC superior a 30 kg/m^2 foi documentado em 33 (3,4%) das referidas notificações.

A maioria das notificações correspondia a doentes com idades compreendidas entre os 18 e os 35 anos de idade (66%). Este facto não se deve a uma incidência mais elevada nesta faixa etária, mas apenas a uma taxa de notificação mais elevada, na medida em que a exposição das doentes não foi indicada por categorias etárias.

Medicações concomitantes

Em 879 (90,8%) dos 968 casos de AT, a associação ACP/EE (2 mg/0,035 mg) foi o único fármaco suspeito. A associação ACP/EE (2 mg/0,035 mg) é frequentemente utilizada em combinação com ciproterona 10 mg (ACP 10 mg), em diferentes doses diárias, para aumentar os efeitos antiandrogénicos. Por conseguinte, os casos notificados por fontes a nível mundial relativos a reações adversas de AT abrangem também casos que ocorrem com ACP/EE (2 mg/0,035 mg) em associação com ACP 10 mg (n = 48 [5%] casos no total). A terapêutica de associação com ACP/EE e ACP 10 mg tem um perfil de segurança diferente, conforme referido na informação do medicamento relativa a ACP 10 mg.

Além disso, a utilização concomitante de outro contracetivo hormonal igualmente referido como fármaco suspeito foi documentada em 21 (2,2%) dos casos de AT notificados: 20 doentes receberam de forma concomitante diversos COA e relativamente a um caso foi comunicada a utilização concomitante de um dispositivo intrauterino (DIU) (sistema intrauterino libertador de levonorgestrel).

Adicionalmente, em relação a 20 (2,1%) doentes, foi comunicada a utilização de outros fármacos suspeitos, como citalopram, talidomida, olanzapina, agentes antineoplásicos, natalizumab, succinato sódico de metilprednisolona, antibióticos ou isotretinoína.

Casos não fatais

Em 892 (92,1%) dos 968 casos, foram notificados AT não fatais associados à utilização de ACP/EE (2 mg/0,035 mg), 760 dos quais foram clinicamente confirmados. Este facto traduz-se numa taxa global de notificação espontânea de 1,2 AT não fatais por cada 100 000 mulheres-anos com ACP/EE (2 mg/0,035 mg).

Casos fatais

No total, 76 (7,9%) das 968 notificações de RAM com AT representavam resultados fatais: 66 foram notificações clinicamente confirmadas e 10 foram notificações do consumidor não clinicamente confirmadas.

Estes casos resultam numa taxa global de notificação espontânea de 0,10 AT fatais por cada 100 000 mulheres-anos com ACP/EE (2 mg/0,035 mg). Destas 76 notificações, 67 (88,2%) correspondiam a embolia pulmonar, com ou sem TVP ou trombose não específica notificada, 8 (10,5%) correspondiam a acontecimentos cerebrais e 1 (1,3%) dizia respeito a acontecimentos de dispneia, coagulação intravascular disseminada e perturbações circulatórias, no contexto de falência multiorgânica, insuficiência hepática aguda, coma hepático, insuficiência da medula óssea, sepsis fúngica, pneumonia e histiocitose hematofágica numa doente com consumo excessivo de álcool, leucemia mieloide aguda, poliquimioterapia e antibioterapia. Não foi notificado qualquer caso de TEA com um resultado fatal.

Acontecimentos tromboembólicos arteriais

Relativamente a um total de 52 (5,4%) dos 968 casos notificados, foram comunicados um ou mais TEA associados à utilização de ACP/EE (2 mg/0,035 mg).

Este facto traduz-se numa taxa de notificação de 0,07 RAM por cada 100 000 mulheres-anos com ACP/EE (2 mg/0,035 mg). A estimativa baseia-se numa exposição calculada de doentes de 75 417 345 mulheres-anos e em 52 notificações de acontecimentos embólicos e trombóticos arteriais a nível mundial.

Não foi notificado qualquer caso de TEA com um resultado fatal.

Acontecimentos tromboembólicos venosos

Relativamente a um total de 789 (81,5%) dos 968 casos notificados, foram comunicados um ou mais TEV associados à utilização de ACP/EE (2 mg/0,035 mg).

Estes valores resultam numa taxa de notificação de 1,05 RAM por cada 100 000 mulheres-anos com ACP/EE (2 mg/0,035 mg). A estimativa baseia-se numa exposição calculada de doentes de 75 417 345 mulheres-anos e em 789 notificações de acontecimentos embólicos e trombóticos venosos a nível mundial.

Informações recebidas após a data de cutoff *de 30 de janeiro de 2013*

Na sequência da atenção que a comunicação social dedicou a esta questão após o início do procedimento de consulta, diversas notificações foram submetidas reciprocamente. Além destes 968 casos de AT apresentados na análise principal, o titular da AIM recebeu de fontes situadas a nível mundial notificações relativas a um total de 175 casos (todos graves, clinicamente confirmados (38,3%, n=67 no total) e não clinicamente confirmados (61,7%, n=108 no total)) de acontecimentos trombóticos/tromboembólicos (AT), independentemente da sua natureza (arterial, venosa ou não especificada) em doentes do sexo feminino, associados à administração de ACP/EE (2 mg/0,035 mg). Destes 175 casos, 15 registaram um resultado fatal (4 notificações clinicamente confirmadas e 11 notificações de consumidor não clinicamente confirmadas).

O número total atualizado de casos até 6 de março de 2013 ascende a 1143 notificações de AT.

A taxa global de notificação espontânea referente a todos os casos relativos a qualquer AT no ponto de bloqueio de dados (PBD) de 6 de março de 2013 é estimada como correspondendo a 1,5 por cada 100 000 mulheres-anos, 1,4 notificações de AT não fatais por cada 100 000 mulheres-anos, e 0,1 notificações de AT fatais por cada 100 000 mulheres-anos com ACP/EE (91 casos fatais (8%) de um total de 1143 casos).

Em conclusão, os acontecimentos tromboembólicos são reações adversas medicamentosas conhecidas associadas à utilização de preparações contendo estrogénios-progestogénios. A Folha de Dados Central da Empresa (CCDS - *Core company data sheet*) relativa a ACP/EE (2 mg/0,035 mg) indica um risco elevado de acontecimentos trombóticos/tromboembólicos (que podem ser fatais em 1 a 2% dos casos).

Além disso, o PRAC recomendou a inclusão de informações relativas à mudança para outra terapêutica ou ao reinício da terapêutica na secção relativa a perturbações circulatórias. Mais especificamente, o risco excessivo de TEV é mais alto durante o primeiro ano em que a mulher inicia a toma de ACP/EE (2 mg/0,035 mg) ou quando reinicia a toma ou muda para outro medicamento, após um intervalo sem pílulas de pelo menos um mês.

b. Uso não conforme

O uso não conforme foi definido de acordo com as indicações terapêuticas para ACP/EE (2 mg/0,035 mg), na medida em que as declarações de indicação dos RCM diferem de um país para outro, na sequência das respostas das autoridades de saúde nacionais à revisão do medicamento realizada em 2002 pelo Grupo de Trabalho de Farmacovigilância (PhVWP) da EMA.

O uso não conforme corresponderia principalmente à prescrição de ACP/EE (2 mg/0,035 mg) como um contracetivo em doentes sem necessidade de tratamento da acne. Foram consultadas diversas bases de dados.

Os dados do IMS (*Intercontinental Marketing Services*) relativos à prescrição têm um valor limitado, dado que não incluem a categoria "contraceção na ausência de acne". Além disso, os dados não fornecem de forma sistemática informações sobre os antecedentes médicos das doentes (por exemplo, antecedentes de acne ou sintomas hiperandrogénicos) nem sobre achados clínicos, uma vez que os

médicos tendem a preencher as informações obrigatórias mínimas para o IMS. Estas informações em falta seriam essenciais para avaliar os verdadeiros motivos dos prescritores quando escolhem um medicamento em vez de outro.

Os dados promocionais da Cegedim revelam 32% de uso apenas em contraceção, ao passo que os dados longitudinais mostram 3,4% de uso apenas em contraceção; os dados de painel da Pharmalink relativos à Alemanha revelam 53% de uso em contraceção. Desses 53%, em 75% dos casos o motivo referido é a acne e, relativamente aos restantes 25%, são referidos outros motivos.

É necessário ter em conta que a síndrome de ovários poliquísticos (SOPQ) mencionada pelos profissionais de saúde como indicação reflete a utilização de ACP/EE para o tratamento dos sintomas da SOPQ relacionados com os androgénios, como acne ou hirsutismo.

Os dados do IMS relativos às informações sobre prescrições referentes a França (revisão da relação risco-benefício da ANSM, 5 de fevereiro de 2013) sugerem que os medicamentos contendo ACP/EE (2 mg/0,035 mg) são prescritos para contraceção.

É o que sucede em 54% das 60% de prescrições que são passadas por clínicos gerais (ou seja, 32,4% de todas as prescrições) e em 75% das 36% de prescrições que são passadas por ginecologistas (27,8% de todas as prescrições), o que significa que cerca de 60% de todas as prescrições em França relativas a ACP/EE (2 mg/0,035 mg) estão relacionadas com a contraceção e, por conseguinte, terão um uso não conforme tendo em conta a indicação de utilização apenas na acne em França.

Dois estudos de grandes dimensões de vigilância pós-comercialização no mercado em curso (INAS-OC e INAS-SCORE) geram dados secundários relativos à utilização de ACP/EE. Estes estudos investigam a segurança dos contracetivos orais de associação YAZ (3 mg de drospirenona/0,020 mg de etinilestradiol) e Qlaira (dienogest/valerato de estradiol, regime posológico de titulação descendente), respetivamente. As preparações hormonais contendo ACP/EE faziam parte dos braços de comparação destes estudos.

Estes estudos fornecem algumas informações relativas à utilização de ACP/EE (2 mg/0,035 mg) como contracetivo.

No estudo INAS-OC, em 28,1% das utilizações o medicamento destina-se à contraceção, tendo em conta um total de 1672 utilizadoras de preparações contendo ACP incluídas no estudo, que representam 7,5% da população total do estudo. Neste estudo, cerca de 60% das mulheres a quem foi prescrita uma preparação contendo ACP referiram especificamente no questionário inicial que a prescrição de ACP/EE (2 mg/0,035 mg) se devia à acne e/ou SOPQ.

No estudo INAS-SCORE, em 20,2% das utilizações o medicamento destina-se à contraceção, tendo em conta um total de 1094 utilizadoras de preparações contendo ACP, que representam 5,5% da população total do estudo.

Os dados destes dois estudos indicam que, mesmo quando o motivo principal da consulta é quase certamente a contraceção, 63% das prescrições de ACP/EE (2 mg/0,035 mg) são associadas pelas próprias doentes à acne e/ou a outras patologias hiperandrogénicas.

É óbvio que ocorreu o uso não conforme, tendo em conta as indicações atualmente aprovadas na UE. De acordo com os dados do IMS de 2012 relativos a 16 países europeus, a percentagem de prescrição de ACP/EE (2 mg/0,035 mg) para a acne varia de 0 a 54%, com uma mediana de 9%. O PRAC teve em conta todos os dados supramencionados relativos aos medicamentos contendo ACP/EE (2 mg/0,035 mg) e recomendou uma clarificação quanto à indicação destes medicamentos.

Conclusões relativas à segurança

Em conclusão, o PRAC considerou todos os dados de segurança atualmente disponíveis para os medicamentos contendo ACP/EE (2 mg/0,035 mg) e recomendou que estes medicamentos sejam contraindicados em doentes com predisposição hereditária ou antecedentes de trombose venosa. Além disso, o PRAC sublinhou que estes medicamentos não devem ser administrados de forma concomitante com outros contracetivos hormonais e também que a necessidade de continuar o tratamento deve ser avaliada periodicamente, tendo em consideração que o tempo até ao alívio dos sintomas é de, pelo menos, três meses.

Eficácia clínica

Os medicamentos contendo ACP/EE (2 mg/0,035 mg) têm efeitos antiandrogénicos. Os efeitos no hirsutismo e na seborreia foram estudados principalmente no contexto do tratamento da acne e/ou da síndrome de ovários poliquísticos (SOPQ).

Em mulheres com patologias cutâneas sensíveis aos androgénios, a eficácia na acne moderada e grave com/sem seborreia e/ou hirsutismo foi demonstrada em mais de 30 ensaios promovidos e não promovidos, incluindo ensaios comparativos, ensaios não controlados e estudos piloto. O tempo até ao alívio dos sintomas é de, pelo menos, três meses e os efeitos são mais marcados com uma duração de tratamento mais longa.

a. Tratamento do hirsutismo

Para o tratamento do hirsutismo isoladamente (sobretudo em doentes com SOPQ), 13 estudos demonstraram eficácia *versus* outros tratamentos. Um estudo publicado recente que comparou ACP/EE (2 mg/0,035 mg) com drospirenona/EE e desogestrel/EE revelou que, após 6 meses, estes medicamentos foram igualmente eficazes mas, após 12 meses, a associação ACP/EE (2 mg/0,035 mg) exibiu o efeito antiandrogénico mais forte, seguida pela associação drospirenona/EE. A associação desogestrel/EE foi a mais fraca. Este facto era esperado tendo em conta as diferenças entre a ciproterona, a drospirenona e o desogestrel no que respeita às propriedades antiandrogénicas. A ciproterona tem a atividade antiandrogénica mais forte.

Na revisão de Cochrane relativa ao tratamento do hirsutismo, nove estudos clínicos foram qualificados para inclusão. Só um estudo avaliou a eficácia de ACP/EE (2 mg/0,035 mg) *versus* placebo. Nesse estudo, observou-se uma melhoria subjetiva significativa a nível do hirsutismo, apesar de não se ter realizado qualquer avaliação objetiva.

Em comparação com outras opções de tratamento médico, não foram detetadas diferenças clínicas em termos de hirsutismo quando a associação ACP/EE (2 mg/0,035 mg) foi comparada com outros medicamentos (espironolactona, finasterida, análogos da GnRH e cetoconazol). A única diferença a nível do resultado clínico foi uma melhoria significativa da pontuação de Ferriman Gallwey (FG) aos 12 meses, quando o acetato de ciproterona foi comparado com a flutamida.

b. Seborreia

A seborreia foi avaliada principalmente no contexto da acne. O efeito da associação ACP/EE (2 mg/0,035 mg) nos sintomas seborreicos, como pele e cabelo oleosos, ocorre ao fim de 3 a 4 ciclos de tratamento, sendo que os resultados são mais marcados com um tratamento mais longo. Tal como sucede com o tratamento da acne, as percentagens de melhoria variam de um estudo para outro e dependem dos métodos utilizados para avaliação dos efeitos.

c. Alopecia androgenética

Os dados relativos à eficácia de ACP/EE na alopecia androgenética, com exceção do mecanismo de ação, apenas se baseiam num estudo de pequenas dimensões (DeCecco L *et al*, 1987), no qual se observaram alguns efeitos benéficos limitados.

d. Acne sem características androgénicas

Relativamente à acne sem características androgénicas, um estudo comparou ACP/EE com o antibiótico sistémico tetraciclina e demonstrou uma eficácia similar (Greenwood R, *et al*, 1985). Dois estudos (A18566, 2004, Palombo-Kinne E, *et al*, 2009) compararam ACP/EE (2 mg/0,035 mg) com contracetivos orais de associação contendo dienogest e com contracetivos orais de associação contendo norgestimato e também revelaram uma eficácia similar.

Dois estudos compararam ACP/EE (2 mg/0,035 mg) com levonorgestrel/EE (LNG/EE). Os resultados indicaram que, após um tratamento de 6 meses, a eficácia da associação ACP/EE (2 mg/0,035 mg) foi superior de forma estatisticamente significativa à eficácia da associação LNG/EE.

A recente revisão de Cochrane (Arowojolu, AO. *et al*, 2012), que avaliou a eficácia dos contracetivos orais de associação no tratamento da acne, concluiu que, relativamente às diferenças em termos de eficácia comparativa dos contracetivos, os dados eram demasiado limitados para qualquer comparação conclusiva. Contudo, com base nas melhores evidências disponíveis, os autores concluíram que o tratamento contendo acetato de ciproterona obteve um melhor resultado contra a acne do que um tratamento contendo levonorgestrel; que o tratamento com acetato de ciproterona apresentou melhores resultados a nível da acne do que um tratamento com desogestrel, embora os estudos tenham gerado resultados contraditórios; e, por último, que o tratamento contendo drospirenona pareceu ser mais eficaz do que o tratamento contendo norgestimato ou acetato de nomegestrol, mas menos eficaz do que o tratamento com acetato de ciproterona.

e. Efeito contracetivo

O efeito contracetivo de ACP/EE (2 mg/0,035 mg) foi analisado em diversos estudos no momento da autorização. O Índice de Pearl global relativo à associação ACP/EE (2 mg/0,035 mg) num ensaio clínico de grandes dimensões correspondeu a 0,12, com um limite superior do intervalo de confiança de 95% de 0,44. Os cálculos satisfazem os requisitos de precisão da Norma orientadora sobre a investigação clínica dos contracetivos esteroides em mulheres[2].

Quadro 1 Índice de Pearl baseado em dados de ensaio clínico com a associação ACP/EE (2 mg/0,035 mg) (Estudo 8186, Aydinlik *et al*, 1990)

	Falha do método	Total
Número de ciclos	20 746*	21 196
Número de gravidezes	0	2
Índice de Pearl	0	0,1226647
Intervalo de confiança de 95% bilateral	0; 0,2311345	0,01485552; 0,4430523

*calculado como o número total de ciclos, n=21 196, menos o número de ciclos, n=450, nos quais a medicação não foi administrada.

Além disso, o efeito contracetivo de ACP/EE (2 mg/0,035 mg) foi avaliado num estudo de vigilância ativa europeia (EURAS). A comparação dos índices de Pearl no estudo EURAS demonstrou que o Índice

[2] Norma orientadora sobre a investigação clínica dos contracetivos esteroides em mulheres. EMEA/CPMP/EWP/519/98 Rev 1., (2005)

de Pearl de ACP/EE (2 mg/0,035 mg) corresponde a 0,37 (IC 95%: 0,19-0,65), comparável ao obtido com os contracetivos de associação aprovados (entre 0,48 e 0,63).

Conclusões relativas à eficácia

O PRAC considerou todos os dados cumulativos de eficácia e segurança submetidos relativamente às indicações de acne e seborreia, hirsutismo e alopecia. Registou também os dados disponíveis relacionados com o efeito contracetivo hormonal dos medicamentos contendo ACP/EE (2 mg/0,035 mg). O PRAC considera que os benefícios dos medicamentos contendo ACP/EE (2 mg/0,035 mg) continuam a ser superiores aos riscos no tratamento da acne moderada a grave relacionada com a sensibilidade aos androgénios (com ou sem seborreia) e/ou hirsutismo, nas mulheres em idade reprodutiva. Para o tratamento da acne, os medicamentos só devem ser utilizados após a falha da terapêutica tópica ou dos antibióticos sistémicos. No caso da alopecia, considerando os dados de eficácia muito limitados, o PRAC concluiu que a relação risco-benefício não é favorável e que, por conseguinte, estes medicamentos devem deixar de ser autorizados para esta indicação terapêutica.

Medidas de minimização dos riscos

No âmbito das medidas de minimização dos riscos, o PRAC adotou uma indicação atualizada tendo em conta todos os dados e clarificando as patologias para as quais estes medicamentos estão indicados.

Considerando os riscos de TEV e TEA, o PRAC concluiu ser necessário garantir que todas as informações relevantes para a utilização segura destes medicamentos se aplicam a todos os medicamentos autorizados e, por conseguinte, aprovou a redação de todas as secções relevantes que abordam o risco de TEV/TEA.

O PRAC aprovou uma Comunicação Direta aos Médicos e Profissionais de Saúde (DHPC), com o propósito de comunicar o resultado da presente revisão, transmitir aos profissionais de saúde a indicação atualizada e evidenciar o risco de acontecimentos tromboembólicos.

O PRAC concordou igualmente que é necessário apresentar um plano de gestão dos riscos, na medida em que não está implementado um plano de gestão dos riscos da UE relativo a estes medicamentos.

Além disso, o PRAC solicitou que, no âmbito do plano de gestão dos riscos, seja disponibilizado um protocolo relativo a um estudo de utilização do medicamento, de modo a melhor caracterizar as práticas de prescrição destes medicamentos na prática clínica normal em grupos representativos de prescritores e de forma a avaliar os motivos principais da prescrição.

O PRAC solicitou igualmente que fosse apresentado o protocolo de um estudo PASS (estudo de segurança pós-autorização) no âmbito do plano de gestão dos riscos, de forma a avaliar a eficácia das atividades de minimização dos riscos.

Por último, o PRAC solicitou que fosse incluído no plano de gestão dos riscos material educacional destinado a informar os prescritores sobre o risco de TEV e TEA, bem como para consciencializar os doentes relativamente aos sintomas de TEV e TEA. Este foi também um dos pontos principais que a reunião do grupo de peritos recomendou ao PRAC.

Relação risco-benefício

O PRAC concluiu que a relação risco-benefício dos medicamentos contendo acetato de ciproterona/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg) é favorável, dado que os benefícios continuam a ser superiores aos seus riscos no tratamento da acne moderada a grave relacionada com a sensibilidade aos androgénios (com ou sem seborreia) e/ou hirsutismo, nas mulheres em idade reprodutiva. Para o tratamento da acne, os medicamentos só devem ser utilizados após a falha da terapêutica tópica ou dos

antibióticos sistémicos. Além disso, o PRAC constatou que estes medicamentos têm efeitos contracetivos hormonais e que, como tal, a utilização concomitante com outro contracetivo hormonal é contraindicada. Além do mais, o PRAC concordou com outras alterações a nível da informação do medicamento, atividades de farmacovigilância adicionais e medidas de minimização dos riscos, com o propósito de abordar o risco de acontecimentos tromboembólicos. No caso da alopecia, considerando os dados de segurança globalmente disponíveis, em particular relativamente ao risco de acontecimentos tromboembólicos graves, e tendo em conta os dados de eficácia muito limitados, o PRAC concluiu que a relação risco-benefício não é favorável e que, por conseguinte, estes medicamentos devem deixar de ser autorizados para esta indicação terapêutica.

Conclusão geral e condições das Autorizações de Introdução no Mercado

Depois de avaliar a matéria em questão referida no relatório de avaliação da consulta, em anexo, o PRAC recomenda que

a. os titulares das Autorizações de Introdução no Mercado promovam um estudo de segurança pós-autorização, juntamente com a avaliação de seguimento dos resultados desse estudo;

b. os titulares das Autorizações de Introdução no Mercado implementem medidas de minimização dos riscos;

c. as Autorizações de Introdução no Mercado sejam alteradas.

O PRAC considerou ser necessária uma Comunicação Direta aos Médicos e Profissionais de Saúde (DHPC) para comunicar o resultado da presente revisão.

O PRAC recomendou igualmente que o titular da AIM fornecesse um plano de gestão dos riscos (PGR) completo no prazo de 3 meses a contar da decisão relativa a este procedimento. No âmbito do PGR, deve também ser submetido o protocolo de um estudo de utilização do medicamento, de modo a melhor caracterizar as práticas de prescrição dos medicamentos na prática clínica normal em grupos representativos de prescritores e de forma a avaliar os motivos principais da prescrição.

O PRAC concluiu que a relação risco-benefício dos medicamentos contendo acetato de ciproterona/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg) no tratamento da acne moderada a grave relacionada com a sensibilidade aos androgénios (com ou sem seborreia) e/ou hirsutismo, nas mulheres em idade reprodutiva continua a ser favorável, sujeita às restrições, advertências, outras alterações à informação do medicamento, atividades de farmacovigilância adicionais e medidas de minimização dos riscos adicionais acordadas.

Fundamentos para a recomendação do PRAC

Considerando que

- O PRAC teve em conta o procedimento realizado nos termos do artigo 107.º-I da Diretiva 2001/83/CE, relativamente aos medicamentos contendo acetato de ciproterona/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg).
- O PRAC reviu todos os dados disponíveis derivados de estudos clínicos, estudos farmacoepidemiológicos, literatura publicada e experiência pós-comercialização no mercado relativos à segurança dos medicamentos contendo acetato de ciproterona/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg), bem como os documentos apresentados pelas partes interessadas, sobretudo no que se refere ao risco de acontecimentos tromboembólicos.
- O PRAC confirmou o risco conhecido de tromboembolismo dos medicamentos contendo acetato de ciproterona/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg) e recomendou que os sintomas de acontecimentos

tromboembólicos, bem como os fatores de risco dos acontecimentos tromboembólicos, sejam incluídos de forma clara na informação do medicamento.

- O PRAC considerou também todos os dados cumulativos de eficácia e segurança submetidos relativamente às indicações de acne e seborreia, hirsutismo e alopecia.
- O PRAC registou também os dados disponíveis relativos ao efeito contracetivo hormonal dos medicamentos contendo acetato de ciproterona/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg).
- O PRAC considera que os benefícios dos medicamentos contendo acetato de ciproterona/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg) continuam a ser superiores aos riscos no tratamento da acne moderada a grave relacionada com a sensibilidade aos androgénios (com ou sem seborreia) e/ou hirsutismo, nas mulheres em idade reprodutiva. Para o tratamento da acne, os medicamentos só devem ser utilizados após a falha da terapêutica tópica ou dos antibióticos sistémicos.
- O PRAC considerou também que, com base nos dados de segurança atualmente disponíveis, para que a relação risco-benefício dos medicamentos contendo acetato de ciproterona/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg) se possa manter favorável no que respeita às indicações acima referidas, estes medicamentos devem ser contraindicados em doentes com predisposição hereditária ou antecedentes de trombose venosa. Além disso, o PRAC sublinhou que estes medicamentos não devem ser administrados de forma concomitante com outros contracetivos hormonais. O PRAC recomendou igualmente alterações adicionais da informação do medicamento, incluindo a informação de que a necessidade de continuar o tratamento deve ser avaliada periodicamente, tendo em consideração que o tempo até ao alívio dos sintomas é de, pelo menos, três meses.
- O PRAC também concluiu que são necessárias medidas de minimização dos riscos adicionais, como informações destinadas aos doentes e profissionais de saúde. Foi também considerada a realização de um estudo de utilização do medicamento para caracterizar as práticas de prescrição dos medicamentos na prática clínica normal em grupos representativos de prescritores. Além disso, o PRAC solicitou a realização de um PASS para avaliar a eficácia das atividades de minimização dos riscos.
- No caso da alopecia, considerando os dados de segurança globalmente disponíveis, em particular relativamente ao risco de acontecimentos tromboembólicos graves, e tendo em conta os dados de eficácia muito limitados, o PRAC concluiu, nos termos do artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE, que a relação risco-benefício não é favorável e que, por conseguinte, estes medicamentos devem deixar de ser autorizados para esta indicação terapêutica.

O PRAC, nos termos do n.º 3 do artigo 107.º-J da Diretiva 2001/83/CE, recomendou por maioria que

a. os titulares das Autorizações de Introdução no Mercado promovam um estudo de segurança pós-autorização, juntamente com a avaliação de seguimento dos resultados desse estudo, bem como um estudo de utilização do medicamento (ver Anexo IV – Condições das Autorizações de Introdução no Mercado);

b. os titulares das Autorizações de Introdução no Mercado implementem medidas de minimização dos riscos;

c. as Autorizações de Introdução no Mercado dos medicamentos contendo acetato de ciproterona/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg) (ver Anexo I) sejam alteradas (de acordo com as alterações da informação do medicamento apresentadas no Anexo III).

Posição do CMDh

O CMDh, depois de considerar a recomendação do PRAC de 16 de maio de 2013 e nos termos dos n.ºs 1 e 2 do artigo 107.º-K da Diretiva 2001/83/CE, chegou a uma conclusão quanto à alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado dos medicamentos contendo acetato de ciproterona/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg) relativamente aos quais as secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento e do Folheto Informativo se encontram estabelecidas no Anexo III, sujeitas às condições referidas no Anexo IV.

Anexo III

Alterações às secções relevantes do resumo das características do medicamento e do folheto informativo

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Secção 4.1 Indicações terapêuticas

[As indicações atualmente aprovadas deverão ser apagadas e substituídas pelo seguinte:]

Tratamento da acne moderada a grave relacionada com sensibilidade aos androgénios (com ou sem seborreia) e/ou hirsutismo, em mulheres em idade fértil.
Para o tratamento da acne, <nome do medicamento> só deve ser utilizado após o insucesso da terapêutica tópica ou dos tratamentos com antibióticos sistémicos.
Uma vez que <nome do medicamento> também é um contracetivo hormonal, não deve ser utilizado em combinação com outros contracetivos hormonais (ver secção 4.3).

Secção 4.2 Posologia e modo de administração

[O texto abaixo deverá ser inserido nesta secção]

[…]

Duração da utilização
O tempo até ao alívio dos sintomas é de, pelo menos, três meses. A necessidade de continuar o tratamento deve ser avaliada periodicamente pelo médico assistente.

[…]

Secção 4.3 Contraindicações

[As seguintes contraindicações relativas deverão ser incluídas nesta secção]

[…]

- Utilização concomitante com outro contracetivo hormonal (ver secção 4.1)
- Trombose venosa atual ou anterior (trombose venosa profunda, embolia pulmonar)
- Trombose arterial atual ou anterior (p. ex., enfarte do miocárdio) ou condições prodrómicas (p. ex., angina de peito e ataque isquémico transitório).
- Presença ou antecedentes de acidente vascular cerebral
- A presença de um ou múltiplos fatores de risco graves para trombose venosa ou arterial (ver secção 4.4), tais como:
  - diabetes mellitus com sintomas vasculares
  - hipertensão grave
  - dislipoproteinemia grave
- Predisposição hereditária ou adquirida para trombose venosa ou arterial, tal como resistência à proteína C ativada (APC), deficiência de antitrombina-III, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, hiperhomocisteinemia e anticorpos antifosfolipídicos (anticorpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico)

[…]

Secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

[O texto abaixo deverá ser inserido nesta secção]

<Nome do medicamento> é composto pelo progestagénio acetato de ciproterona e o estrogénio etinilestradiol e é administrado durante 21 dias de um ciclo mensal. Possui uma composição similar à de um contracetivo oral combinado (COC).

Duração da utilização
O tempo até ao alívio dos sintomas é de, pelo menos, três meses. A necessidade de continuar o tratamento deve ser avaliada periodicamente pelo médico assistente (ver secção 4.2).

[…]

Se algum dos fatores de risco/patologias abaixo mencionados estiver presente, os benefícios da utilização de <nome do medicamento> devem ser ponderados contra os possíveis riscos para cada mulher individualmente e discutidos com a mulher antes de decidir iniciar a utilização de <nome do medicamento>. Em caso de agravamento, exacerbação ou primeiro aparecimento de alguma destas patologias ou fatores de risco, a mulher deve contactar o seu médico. O médico deve então decidir se a utilização de <nome do medicamento> deve ser descontinuada.

[…]

Perturbações circulatórias

- A utilização de <nome do medicamento> comporta um risco aumentado de tromboembolismo venoso (TEV) comparativamente com a não utilização. O risco excessivo de TEV é mais elevado durante o primeiro ano em que uma mulher inicia a toma de <nome do medicamento> ou ao reiniciar ou mudar após um intervalo sem pílula de, pelo menos, um mês. O tromboembolismo venoso pode ser fatal em 1-2% dos casos.
- Estudos epidemiológicos demonstraram que a incidência de TEV é 1,5 a 2 vezes maior em utilizadoras de <nome do medicamento> do que em utilizadoras de contracetivos orais combinados (COCs) contendo levonorgestrel e poderá ser similar ao risco com COCs contendo desogestrel/gestodeno/drospirenona.
- É provável que o grupo de utilizadoras de <nome do medicamento> inclua doentes que poderão apresentar inerentemente um risco cardiovascular acrescido, tal como o risco associado a síndrome do ovário poliquístico.
- Estudos epidemiológicos também associaram a utilização de contracetivos hormonais com um risco aumentado para tromboembolismo arterial (enfarte do miocárdio, acidente isquémico transitório).
- Em utilizadoras de contracetivos hormonais, muito raramente foi notificada trombose ocorrida noutros vasos sanguíneos, p. ex., veias e artérias hepáticas, mesentéricas, renais, cerebrais ou da retina.
- Os sintomas de trombose venosa ou arterial ou de um acidente vascular cerebral podem incluir: dor e/ou edema invulgar unilateral na perna; dor grave repentina no peito, quer irradie ou não para o braço esquerdo; falta de ar súbita; início súbito de tosse; qualquer cefaleia invulgar, grave e prolongada; perda súbita parcial ou completa da visão; diplopia; dificuldade da fala ou afasia; vertigens; colapso com ou sem convulsão focal; fraqueza ou entorpecimento muito acentuado que afeta subitamente um lado ou uma parte do corpo; perturbações motoras; abdómen 'agudo'.
- O risco de acontecimentos tromboembólicos venosos aumenta com:
  - avançar da idade;
  - tabagismo (com tabagismo acentuado e o avançar da idade, o risco aumenta ainda mais, especialmente em mulheres com mais de 35 anos de idade. Mulheres com mais de 35 anos de idade devem ser vivamente aconselhadas a não fumar se pretenderem utilizar <nome do medicamento>);
  - antecedentes familiares positivos (ou seja, tromboembolismo venoso num irmão ou pais relativamente jovens). Caso se suspeite de predisposição hereditária, a mulher deverá ser encaminhada para um especialista para aconselhamento antes de decidir sobre a utilização de qualquer contracetivo hormonal;
  - imobilização prolongada, grande cirurgia, qualquer cirurgia às pernas ou traumatismo importante. Nestas situações, é aconselhável descontinuar a utilização (no caso de cirurgia eletiva, pelo menos com uma antecedência de quatro semanas) e não retomar até duas semanas após a recuperação da mobilidade total. O tratamento antitrombótico deve ser considerado se a utilização de <nome do medicamento> não tiver sido descontinuada antecipadamente;
  - obesidade (índice de massa corporal superior a 30 kg/m^2).

- O risco de complicações tromboembólicas arteriais ou de um acidente vascular cerebral aumenta com:
  - avançar da idade;

tabagismo (com tabagismo acentuado e o avançar da idade, o risco aumenta ainda mais, especialmente em mulheres com mais de 35 anos de idade. Mulheres com mais de 35 anos de idade devem ser vivamente aconselhadas a não fumar se pretenderem utilizar <nome do medicamento>);
- dislipoproteinemia;
- obesidade (índice de massa corporal superior a 30 kg/m^2);
- hipertensão;
- enxaqueca;
- doença valvular cardíaca;
- fibrilhação auricular;
- antecedentes familiares positivos (tromboembolismo arterial num irmão ou pais relativamente jovens). Caso se suspeite de predisposição hereditária, a mulher deverá ser encaminhada para um especialista para aconselhamento antes de decidir sobre a utilização de qualquer contracetivo hormonal.

- Outras situações clínicas que têm sido associadas a acontecimentos circulatórios adversos incluem diabetes mellitus, lúpus eritematoso sistémico, síndrome hemolítica urémica, doença inflamatória crónica do intestino (p. ex., doença de Crohn ou colite ulcerosa) e anemia falciforme.
- O risco aumentado de tromboembolismo no puerpério deve ser considerado (para informação sobre "Gravidez e aleitamento", ver secção 4.6).
- Um aumento da frequência ou da gravidade de enxaquecas durante a utilização de <nome do medicamento> (que pode ser prodrómico dum acontecimento vascular cerebral) pode ser uma razão para a descontinuação imediata de <nome do medicamento>.

As mulheres que utilizam <nome do medicamento> devem ser especificamente informadas para contactarem o seu médico em caso de possíveis sintomas de trombose. Em caso de suspeita ou confirmação de trombose, a utilização de <nome do medicamento> deve ser descontinuada. Uma contraceção adequada deverá ser iniciada devido à teratogenecidade da terapêutica anticoagulante (cumarinas).

Secção 4.8 - Efeitos indesejáveis

[O texto abaixo deverá ser inserido nesta secção]

[…]

- Existe um risco acrescido de tromboembolismo para todas as mulheres que utilizam <nome do medicamento> (ver secção 4.4).

[A incluir o seguinte na tabela de reações adversas]

- Vasculopatias Raras (≥ 1/10000 a < 1/1000): Tromboembolismo

[A incluir o seguinte abaixo da tabela de reações adversas]

Os seguintes acontecimentos adversos graves foram notificados em mulheres que utilizam <nome do medicamento>, os quais são discutidos na secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização:
- Perturbações tromboembólicas venosas
- Perturbações tromboembólicas arteriais

[…]

FOLHETO INFORMATIVO

1. O que é <Nome do medicamento> e para que é utilizado

[Esta seção deverá ser lida da seguinte forma:]

<Nome do medicamento> é utilizado para tratar doenças de pele, tais como acne, pele muito oleosa e crescimento excessivo de pelos em mulheres em idade fértil. Devido às suas propriedades contracetivas, só lhe deve ser prescrito se o seu médico considerar que o tratamento com um contracetivo hormonal é apropriado.

Só deve tomar <nome do medicamento> se a sua doença de pele não tiver melhorado após a utilização de outros tratamentos antiacne, incluindo tratamentos tópicos e antibióticos.

2. O que precisa de saber antes de tomar <Nome do medicamento>

[O texto abaixo deverá ser inserido nas secções relevantes]

[…]

Não tome <Nome do medicamento>
Se alguma destas situações se aplicar a si, informe o seu médico antes de começar a tomar <Nome do medicamento>. O seu médico poderá então aconselhá-la a utilizar um tratamento diferente:

- se está a utilizar outro **contracetivo** hormonal
- se tem (ou tiver tido) um **coágulo sanguíneo** na perna (trombose), pulmão (embolia pulmonar) ou noutra parte do corpo
- se tem (ou tiver tido) uma doença que possa ser um indicador de um futuro ataque cardíaco (p. ex., angina de peito, que provoca dor forte no peito) ou '**mini trombose'** (acidente isquémico transitório)
- se tem (ou tiver tido) um **ataque cardíaco ou trombose**
- se tem uma situação que poderá aumentar o risco de um **coágulo sanguíneo** nas artérias. Isto aplica-se às seguintes situações:
  - **diabetes que afeta os vasos sanguíneos**
  - **tensão arterial** muito elevada
  - um nível muito elevado de **gordura no sangue** (colesterol ou triglicéridos)
- se tem problemas de **coagulação sanguínea** (p. ex., deficiência de proteína C)
- se tem (ou tiver tido) uma **enxaqueca, com perturbações visuais**

<….>

Advertências e precauções

[O texto abaixo deverá ser inserido nesta secção]
Quando deve contactar o seu médico

[…]

Pare de tomar os comprimidos e contacte o seu médico imediatamente se observar possíveis sinais de um coágulo sanguíneo. Os sintomas estão descritos na secção 2 'Coágulos sanguíneos (trombose)'.

[…]

Diane 35 também atua como contracetivo oral. Você e o seu médico terão de considerar tudo o que normalmente se aplica à utilização segura de contracetivos hormonais orais.

Coágulos sanguíneos (trombose)

Tomar <nome do medicamento> poderá aumentar ligeiramente o risco de ter um coágulo sanguíneo (denominado trombose). A possibilidade de ter um coágulo sanguíneo está apenas ligeiramente aumentada por tomar <nome do medicamento> comparativamente com mulheres que não tomam <nome do medicamento> ou qualquer pílula contracetiva. Nem sempre a recuperação é total e em 1-2% dos casos pode ser fatal.

Coágulos sanguíneos numa veia

Um coágulo sanguíneo numa veia (conhecido como 'trombose venosa') pode bloquear a veia. Esta situação pode acontecer em veias da perna, do pulmão (embolia pulmonar) ou em qualquer outro órgão.

A utilização de uma pílula combinada aumenta o risco de uma mulher desenvolver tais coágulos comparativamente com uma mulher que não tome qualquer pílula combinada. O risco de desenvolver um coágulo sanguíneo numa veia é mais elevado durante o primeiro ano em que uma mulher toma a pílula. O risco não é tão grande como o risco de desenvolver um coágulo sanguíneo durante a gravidez.

O risco de coágulos sanguíneos numa veia em utilizadoras de uma pílula combinada aumenta ainda:

- com o avançar da idade;
- **se fumar.**
  Se utilizar um contracetivo hormonal como <nome do medicamento>, é fortemente aconselhada a deixar de fumar, especialmente se tiver mais de 35 anos de idade;
- se algum dos seus familiares próximos tiver tido um coágulo sanguíneo na perna, pulmão ou noutro órgão em idade jovem;
- se tiver excesso de peso;
- se tiver de se submeter a uma cirurgia, ou se estiver acamada durante muito tempo devido a uma lesão ou doença, ou se tiver a perna engessada.

Se alguma destas situações se aplicar a si, é importante que informe o seu médico que está a utilizar <nome do medicamento>, uma vez que o tratamento poderá ter de ser interrompido. O seu médico poderá dizer-lhe para parar de utilizar <nome do medicamento> várias semanas antes da cirurgia ou enquanto estiver com mobilidade reduzida. O seu médico também lhe dirá quando pode voltar a utilizar <nome do medicamento> após estar recuperada.

Coágulos sanguíneos numa artéria

Um coágulo sanguíneo numa artéria pode causar problemas graves. Por exemplo, um coágulo sanguíneo numa artéria do coração poderá provocar um ataque cardíaco, ou no cérebro pode provocar uma trombose.

A utilização de uma pílula combinada tem sido relacionada com um risco aumentado de coágulos nas artérias. Este risco aumenta ainda:

- com o avançar da idade;
- **se fumar.**
  Se utilizar um contracetivo hormonal como <nome do medicamento>, é fortemente aconselhada a deixar de fumar, especialmente se tiver mais de 35 anos de idade;
- se tiver excesso de peso;
- se tiver tensão arterial elevada;
- se um familiar próximo tiver tido um ataque cardíaco ou trombose em idade jovem;
- se tiver um nível muito elevado de gordura no sangue (colesterol ou triglicéridos);
- se tiver enxaquecas;
- se tiver um problema com o coração (perturbação nas válvulas, distúrbios do ritmo).

Sintomas de coágulos sanguíneos

Pare de tomar os comprimidos e consulte o seu médico imediatamente se observar possíveis sinais de um coágulo sanguíneo, tais como:

- uma tosse invulgar repentina;
- dor forte no peito que poderá atingir o braço esquerdo;
- falta de ar;
- qualquer dor de cabeça pouco habitual, grave ou de longa duração ou agravamento de enxaqueca;
- perda parcial ou completa da visão ou visão dupla;
- dificuldade ou deficiência da fala;
- alterações repentinas da audição, do olfato ou do paladar;
- tonturas ou desmaio;
- fraqueza ou entorpecimento de qualquer parte do corpo;
- dor forte no abdómen;
- dor forte ou inchaço numa das pernas.

Após um coágulo sanguíneo, a recuperação nem sempre é total. Poderão ocorrer incapacidades permanentes graves raras ou o coágulo sanguíneo poderá ser mesmo fatal.

Imediatamente a seguir ao parto, as mulheres apresentam um risco aumentado de coágulos sanguíneos, por isso, deverá consultar o seu médico sobre quando pode começar a tomar <nome do medicamento> após o parto.

3. Como tomar <nome do medicamento>

[O texto abaixo deverá ser inserido nas secções relevantes]

[…]

Duração da utilização
O seu médico dir-lhe-á durante quanto tempo necessita de continuar a tomar <nome do medicamento>.

4. Efeitos secundários possíveis

[Este texto deverá ser adicionado em 'Efeitos indesejáveis raros']

Coágulo sanguíneo venoso**.**

Anexo IV

Condições das Autorizações de Introdução no Mercado

Condições das Autorizações de Introdução no Mercado

As autoridades nacionais competentes do(s) Estado(s)-Membro(s) ou do(s) Estado(s)-Membro(s) de referência, se aplicável, devem assegurar que as seguintes condições são cumpridas pelo(s) titular(es) da AIM:

Condições	Data
O(s) titular(es) da AIM deve(m) submeter os elementos principais (incluindo linhas gerais de um EUM, PASS e materiais educacionais) de um plano de gestão dos riscos no formato da UE.	No prazo de 3 meses após a decisão da CE
O(s) titular(es) da AIM deve(m) submeter o RPS seguinte até:	29 de agosto de 2014
O(s) titular(es) da AIM deve(m) fornecer, no âmbito da apresentação do plano de gestão dos riscos, um protocolo relativo a um estudo de utilização do medicamento para caracterizar as práticas de prescrição dos medicamentos na prática clínica normal em grupos representativos de prescritores e para avaliar os motivos principais da prescrição. Relatório final do estudo até:	31 de julho de 2015
O(s) titular(es) da AIM deve(m) fornecer um protocolo relativo a um PASS no âmbito da apresentação do plano de gestão dos riscos, para avaliar a eficácia das atividades de minimização dos riscos. Relatório final do estudo até:	31 de julho de 2015
O(s) titular(es) da AIM deve(m) fornecer, no âmbito do plano de gestão dos riscos, material educacional para prescritores e doentes. Este será incluído no plano de gestão dos riscos, evidenciando os riscos e advertências relativos ao tromboembolismo (através, por exemplo, de uma lista de verificação, a implementar a nível nacional).	Linhas gerais dos materiais educacionais no prazo de 3 meses após a decisão da CE