

Anhang II

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Änderung
der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen unter
Auflagen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen unter Auflagen

Nachdem die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren – Humanarzneimittel (CMDh) die Empfehlung des PRAC vom 16. Mai 2013 bezüglich der Cyproteronacetat/Ethinylestradiol (2 mg/0,035 mg) enthaltenden Arzneimittel geprüft hatte, stimmte sie der nachstehend dargelegten Empfehlung zu:

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des PRAC von Cyproteronacetat/Ethinylestradiol (2 mg/0,035 mg) enthaltenden Arzneimitteln

Im Januar 2013 beschloss die französische Arzneimittelbehörde (ANSM), die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Cyproteronacetat/Ethinylestradiol (CPA/EE) (2 mg/0,035 mg) enthaltenden Arzneimitteln in Frankreich innerhalb von drei Monaten auszusetzen. Die ANSM war der Auffassung, dass das Risiko für venöse und arterielle Thromboembolien (VTE und ATE) den Nutzen bei der Behandlung von Akne überwiegt.

Angesichts dessen ersuchte Frankreich am 4. Februar 2013 den PRAC gemäß Artikel 107i der Richtlinie 2001/83/EG¹ um eine Bewertung der oben erwähnten Bedenken im Hinblick auf Thromboembolien und deren Auswirkung auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Cyproteronacetat/Ethinylestradiol (2 mg/0,035 mg) enthaltenden Arzneimitteln sowie um ein Gutachten über Maßnahmen zur Gewährleistung einer sicheren und wirksamen Anwendung sowie darüber, ob die Genehmigung für das Inverkehrbringen für dieses Arzneimittel aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder zurückgezogen werden sollte.

Cyproteronacetat übt seine antiandrogene Wirkung durch die Hemmung von Androgenrezeptoren aus. Durch Vermittlung eines negativen Feedbacks auf die Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse reduziert es zudem die Androgensynthese.

Das Arzneimittel wurde erstmals 1985 in Deutschland und anschließend in den restlichen EU-Ländern zugelassen. Der Wortlaut zum Anwendungsgebiet von Cyproteronacetat/Ethinylestradiol (2 mg/0,035 mg) enthaltenden Arzneimitteln ist in den einzelnen EU-Mitgliedstaaten unterschiedlich. Im Allgemeinen sind Cyproteronacetat/Ethinylestradiol (2 mg/0,035 mg) enthaltende Arzneimittel für die Behandlung androgenetischer Symptome bei Frauen zugelassen, zu denen ausgeprägte Formen von Akne, Seborrhö und milde Formen von Hirsutismus zählen. In einigen Mitgliedstaaten sind sie auch für die Behandlung von Alopecia androgenetica zugelassen.

Die Kombination aus Cyproteronacetat und Ethinylestradiol (2 mg/0,035 mg) wirkt gleichzeitig als hormonelles Kontrazeptivum.

Über Cyproteronacetat/Ethinylestradiol (2 mg/0,035 mg) enthaltende Arzneimittel ist bekannt, dass sie das Risiko für thromboembolische Ereignisse (TE) erhöhen. Im Juli 2002 erörterte die Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe (*Pharmacovigilance Working Party*, PhVWP) das erhöhte Risiko einer venösen Thromboembolie (VTE) und einer arteriellen Thromboembolie (ATE) und gelangte zu dem Schluss, dass die Anwendung von Cyproteronacetat/Ethinylestradiol (2 mg/0,035 mg) enthaltenden Arzneimitteln unter Berücksichtigung der thromboembolischen Ereignisse eingeschränkt werden sollte. Der von der PhVWP vereinbarte Wortlaut wurde nur von 11 Mitgliedstaaten vollständig übernommen.

Thromboembolische Ereignisse sind unerwünschte Ereignisse, die gewöhnlich in einer Beinvene auftreten (tiefe Venenthrombose). Wenn keine Diagnose gestellt und keine Behandlung eingeleitet wird, oder wenn die Thrombose keine eindeutigen Symptome zeigt, kann der Blutpfropf weiter in die

¹ Französischer Beurteilungsbericht Februar 2013 Begründung der ANSM (Frankreich) für die Einleitung eines Verfahrens gemäß Artikel 107i der Richtlinie 2001/83/EG zu Cyproteron/Ethinylestradiol (2 mg/0,035 mg)

Lunge (Lungenembolie) oder das Gehirn (zerebrale Embolie) hoch wandern. Da TE diffuse Symptome aufzeigt und in der Population junger gesunder Frauen ein seltenes Ereignis darstellt, ist die Wahrscheinlichkeit einer Fehldiagnose realistisch. Insgesamt lässt sich sagen, dass VTE in 1-2 % aller Fälle tödlich verlaufen kann.

Bekannte Risikofaktoren für VTE umfassen VTE in der Anamnese, Schwangerschaft, Verletzung, Operation, Immobilisation (z. B. nach einer Operation oder einem langen Flug), Fettleibigkeit und Rauchen (d. h. alle prothrombotischen Zustände). Darüber hinaus wird das Risiko auch durch bestimmte hereditäre thrombophile Defekte erhöht. Vor der Verschreibung von EE enthaltenden Arzneimitteln (z. B. kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK)) wird daher in den Produktinformationen dieser Arzneimittel empfohlen, die Patientinnen- und Familienanamnese auf das Vorkommen von VTE zu prüfen.

Es wurde nachgewiesen, dass das Risiko einer VTE am höchsten im ersten Jahr der Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva ist, oder wenn eine Frau nach einer mindestens einmonatigen Pause die Einnahme fortsetzt (Dinger *et al.*, 2007). Nach einem anfänglich erhöhten Risiko (im ersten Jahr) sinkt das Risiko auf ein konstantes niedrigeres Niveau ab.

Für die Behandlung von Akne werden bei milden bis moderaten Formen ohne hyperandrogenetischen Status topische Behandlungen angewendet. Diese Behandlungen umfassen Benzoylperoxid, Retinoide, Antibiotika, Salicylsäure und Azelainsäure. Alternative Behandlungen für moderate bis schwere Akne sind Langzeit-Antibiotika (topische oder systemische Anwendung), Keratolytika und Retinoide (topische oder systemische Anwendung, mit bekannten Risiken für Teratogenität und vorbehaltlich eines Schwangerschaftsverhütungsprogramms und regelmäßiger Untersuchungen der Leberfunktion). Darüber hinaus gibt es andere bekannte alternative pharmakologische Behandlungsmöglichkeiten für schwere androgenetische Symptome (insbesondere Hirsutismus).

Klinische Sicherheit

Der PRAC prüfte alle verfügbaren Daten aus klinischen und pharmakoepidemiologischen Studien und der veröffentlichten Literatur, Erkenntnisse nach der Markteinführung im Hinblick auf die Sicherheit von Cyproteronacetat/Ethinylestradiol (2 mg/0,035 mg) enthaltenden Arzneimitteln sowie die Anträge der Stakeholder insbesondere im Hinblick auf die thromboembolischen Ereignisse.

a. Thromboembolische Ereignisse

Klinische Studien

Zur Bewertung von venösen und arteriellen thromboembolischen Wirkungen, die im Rahmen klinischer Studien zu CPA/EE auftraten, werden hier ausschließlich klinische Studien erörtert, bei denen unerwünschte Ereignisse dokumentiert wurden.

Vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen des Ursprungsprodukts wurden 10 klinische Phase-III-Studien gesponsert, die Informationen zur Sicherheit dieser Arzneimittel liefern. In diesen Studien wurden insgesamt 2 455 Patientinnen exponiert.

Mit Ausnahme des Studienberichts AI58 wurden bei den Patientinnen aus den 10 klinischen Studien zu CPA/EE (2 mg/0,035 mg), die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gesponsert worden waren, keine Fälle von VTE oder ATE gemeldet. In der Studie AI58 entwickelte eine mit CPA/EE behandelte Patientin VTE.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führte eine systematische Prüfung der wissenschaftlichen Literatur (Stichtag: 14. Februar 2013) in MEDLINE, EMBASE, Derwent Drug File und BIOSIS Previews zu klinischen Studien durch, in denen kardiovaskuläre Erkrankungen und CPA/EE (2 mg/0,035 mg) untersucht wurden. In keiner der 118 ermittelten klinischen Studien, die in der

wissenschaftlichen Literatur beschrieben waren, wurden venöse oder arterielle thromboembolische bzw. kardiovaskuläre Ereignisse während des Studienzeitraums berichtet.

Sicherheitsüberwachungsstudien nach der Markteinführung

Es gibt zwei große laufende Überwachungsstudien nach der Markteinführung, die Zufallsdaten über die Anwendung von CPA/EE (2 mg/0,035 mg) enthaltenden Arzneimitteln liefern. In diesen Studien (INAS-OC und INAS-SCORE) wird die Sicherheit der kombinierten oralen Kontrazeptiva YAZ (3 mg Drospirenon/0,020 mg Ethinylestradiol) beziehungsweise Qlaira (Dienogest/Estradiolvalerat, Step-down-Dosisregime) untersucht. Hormonpräparate, die CPA/EE (2 mg/0,035 mg) enthalten, werden in den Vergleichsarmen dieser Studien angewendet. In beiden Studien wurden alle Teilnehmerinnen, denen ein orales Kontrazeptivum verschrieben worden war, bei Studienbeginn nach dem Grund für die Verschreibung gefragt (nach Erhalt des Rezepts). Da diese beiden Studien, in denen neu in den Markt eingeführte kombinierte orale Kontrazeptiva mit einer Vergleichsgruppe verglichen werden, beobachtend sind, bestand für die Vergleichsgruppe keine Einschränkung auf spezielle orale Hormonkombinationspräparate. Aufgrund der Tatsache, dass CPA/EE (2 mg/0,035 mg) in zahlreichen europäischen Ländern als Kontrazeptivum für Frauen gilt, die einer Behandlung androgenbedingter Hauterkrankungen bedürfen, schlossen die Angehörigen der Gesundheitsberufe Anwenderinnen von CPA/EE (2 mg/0,035 mg) in die Studien ein.

INAS-OC

INAS-OC ist eine prospektive, nicht interventionelle, aktive Beobachtungsstudie, die für die Bewertung des Risikos einer Kurz- und Langzeitanwendung von YAZ (3 mg Drospirenon/0,020 mg Ethinylestradiol), Yasmin (3 mg Drospirenon/0,030 mg Ethinylestradiol) sowie oralen Kontrazeptiva und CPA/EE (2 mg/0,035 mg) ausgelegt ist und in sechs europäischen Ländern sowie den Vereinigten Staaten durchgeführt wird. Primäre Ergebnisse von Interesse sind kardiovaskuläre Ereignisse, insbesondere die Inzidenz von VTE und ATE während der Anwendung eines oralen Kontrazeptivums. An der Studie nahmen insgesamt 1 672 Anwenderinnen von CPA/EE (2 mg/0,035 mg) enthaltenden Präparaten teil, was einem Anteil von 7,5 % an der gesamten Studienpopulation entspricht.

In dieser Studie berichteten etwa 60 % der Frauen, denen ein CPA/EE enthaltendes Präparat verschrieben worden war, ausdrücklich in dem zu Beginn der Studie ausgeteilten Fragebogen, dass ihnen das CPA/EE (2 mg/0,035 mg) enthaltende Präparat aufgrund von Akne und/oder eines polyzystischen Ovarialsyndroms (PCOS) verschrieben wurde. Dies steht im Gegensatz zu der Tatsache, dass anhand der Einschlusskriterien überwiegend Patientinnen ausgewählt werden sollten, für welche die Kontrazeption der ursprüngliche Grund für den Arztbesuch darstellte. Die Tatsache, dass die Frauen sich an den Zusammenhang mit Akne bzw. PCOS erinnerten, deutet darauf hin, dass der Bedarf einer Behandlung der Hauterkrankung/des Hyperandrogenismus mit den einzelnen Frauen im Rahmen ihres Arztbesuches erörtert wurde und zur Verschreibung von CPA/EE (2 mg/0,035 mg) führte.

INAS-SCORE

Die Studie INAS-SCORE wurde nach der Markteinführung von Qlaira (Dienogest/Estradiolvalerat, Step-down-Dosisregime) in Europa (September 2009) und den Vereinigten Staaten (Oktober 2010) eingeleitet. Es handelt sich dabei um eine prospektive, nicht interventionelle Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung, die in Deutschland, Frankreich, Italien, Österreich, Polen, Schweden, dem Vereinigten Königreich und den Vereinigten Staaten durchgeführt wird. In der (derzeit laufenden) Studie sollen die Risiken einer Kurz- und Langzeitanwendung von Qlaira (Dienogest/Estradiolvalerat, Step-down-Dosisregime) und anderen oralen Kontrazeptiva einschließlich CPA/EE (2 mg/0,035 mg) bewertet werden.

An der Studie nahmen insgesamt 1 094 Anwenderinnen von CPA enthaltenden Präparaten teil, was dem 6. Zwischenbericht dieser laufenden Studie zufolge einem Anteil von 5,5 % an der gesamten Studienpopulation entspricht.

In dieser Studie erinnerten sich nahezu 67 % der Frauen, denen CPA enthaltende Präparate verschrieben worden waren, nach der Besprechung mit ihrem Arzt daran, dass ihnen das jeweilige Präparat für Akne und/oder PCOS verschrieben wurde. Dies deutet darauf hin, dass das Hautproblem im Rahmen des Arztbesuches erörtert und als Hauptgrund für die Verschreibung von CPA/EE (2 mg/0,035 mg) angeführt wurde.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen kommentierte, dass Daten aus diesen zwei Studien darauf hindeuten, dass selbst in den Fällen, in denen die Kontrazeption nahezu sicher den vorrangigen Grund für den Arztbesuch darstellt, 63 % der Verschreibungen von CPA/EE (2 mg/0,035 mg) durch die Patientinnen selbst mit Akne und/oder anderen hyperandrogenetischen Erkrankungen in Zusammenhang gebracht werden könnten. Zur Ermittlung des tatsächlichen Anteils wäre eine direkte Befragung der Ärzte erforderlich. Solche Daten wurden in keiner der Studien erhoben und deshalb muss bei der Interpretation der Daten diese Einschränkung des Studiendesigns berücksichtigt werden.

Kohortenstudien

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte eine Übersicht über sechs Kohortenstudien (davon zwei mit zusätzlich eingebetteten Fall-Kontroll-Untersuchungen) und sieben Fall-Kontroll-Studien, in denen das VTE-Risiko im Zusammenhang mit CPA/EE bewertet wurde, sowie über eine Kohortenstudie vor, in der das ATE-Risiko im Zusammenhang mit CPA/EE bewertet wurde. In diesen Studien wurde das VTE-Risiko für Anwenderinnen von CPA/EE mit dem VTE-Risiko sowohl bei Nichtanwendung als auch bei Anwendung verschiedener Arten kombinierter oraler Kontrazeptiva (KOK) verglichen. Es wurden keine vergleichenden Sicherheitsdaten zu Arzneimitteln geliefert, die für die Behandlung von Akne/Hirsutismus/PCOS registriert sind.

Mit Ausnahme der Studie Seaman 2003, in der angegeben wird, dass keines der 179 VTE-Ereignisse, einschließlich der 23 Ereignisse bei den gegenüber CPA/EE (2 mg/0,035 mg) exponierten Frauen, tödlich verlief, liefert keine der Studien Informationen über die Sterblichkeitsrate infolge von VTE bei Anwenderinnen von CPA/EE.

In einigen Beobachtungsstudien wurde das VTE-Risiko im Zusammenhang mit CPA/EE (2 mg/0,035 mg) bewertet. Die Studien zeigen eine beachtliche Variabilität des relativen Risikos im Vergleich zu dem Risiko bei Nichtanwendung oder Anwendung anderer KOK sowie des absoluten VTE-Risikos. In früheren Studien wurde berichtet, dass bei Anwenderinnen von CPA/EE das Risiko einer (idiopathischen) VTE im Vergleich zu Anwenderinnen von Levonorgestrel enthaltenden KOK oder konventionellen KOK mit niedrigem Estrogengehalt (<50 µg) höher ist (Vasilakis-Scaramozza & Jick 2001, Seaman *et al.*, 2003). In darauf folgenden Studien (Lidegaard *et al.*, 2003, Seaman *et al.*, 2004), von denen in der Letzteren das Thema der Störfaktoren untersucht wurde, gelangte man zu dem Schluss, dass das absolute VTE-Risiko bei Frauen, die CPA/EE einnehmen, nicht signifikant höher als bei Frauen ist, die KOK einnehmen. Jüngere Studien, in denen das VTE-Risiko bei Anwenderinnen von verschiedenen KOK und CPA/EE bewertet wurde (einschließlich Lidegaard 2009, Hylckama 2009), wiesen bedeutende methodologische Mängel (fehlende Daten zu Störfaktoren) auf, die die Schlussfolgerungen aus diesen Studien infrage stellen. Darüber hinaus können die Anwendungsmuster von CPA/EE und KOK zur oralen Kontrazeption sehr unterschiedlich sein.

Eine Unterbrechung und ein Neubeginn der Anwendung sind wahrscheinlich häufiger der Fall bei CPA/EE (2 mg/0,035 mg), das für die Behandlung von androgenbedingten Erkrankungen wie Akne angezeigt ist und dessen Etikett impliziert, dass die Medikation nach Besserung der Symptome

abgesetzt und im Fall eines Wiederauftretens der Symptome neu begonnen werden kann. Wie jüngste Daten gezeigt haben, ist ein Neubeginn oder eine Umstellung der Anwendung von KOK nach einer Unterbrechung mit einem übermäßigen Risiko verbunden. Insgesamt liegen keine schlüssigen Beweise für ein höheres VTE-Risiko im Zusammenhang mit CPA/EE (2 mg/0,035 mg) als mit KOK, einschließlich solcher, die Levonogestrel enthalten, vor.

Epidemiologische Studien legten einen Zusammenhang zwischen der Anwendung von KOK allgemein und einem erhöhten Risiko für arterielle thrombotische und thromboembolische Erkrankungen, wie Myokardinfarkt, und Hirnschlag nahe. Diese Ereignisse treten selten auf. Arterielle thromboembolische Ereignisse können lebensbedrohend sein oder einen tödlichen Ausgang haben. Es liegen nur spärliche Daten zu arteriellen thrombotischen und thromboembolischen Erkrankungen im Zusammenhang mit CPA/EE (2 mg/0,035 mg) oder Cyproteronacetat allein vor. In einer jüngeren Studie (Lidegaard, 2012) ergaben die vergleichenden Analysen, dass das relative Risiko für einen thrombotischen Insult und einen Myokardinfarkt bei den verschiedenen Progestinen, einschließlich Levonorgestrel, und bei einer Nichtanwendung gleichen Ausmaßes ist und zeigten keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Progestinen. Darüber hinaus wird im Hinblick auf den Vergleich zwischen CPA/EE (2 mg/0,035 mg) und einer Nichtanwendung nicht einmal statistische Signifikanz erreicht.

Berichte nach der Markteinführung

Thromboembolische Ereignisse sind bekannte, seltene unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Östrogen und Gestagen enthaltenden Präparaten, einschließlich CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen für das Ursprungsprodukt lieferte in den jährlichen, regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten (PSUR) zu CPA/EE Informationen zu thromboembolischen Ereignissen. Dem letzten PSUR (Berichtszeitraum 1. Juni 2011 bis 31. Mai 2012, Datenstichtag: 31. Mai 2012) zufolge betrug die Häufigkeit aller während des Berichtszeitraums gemeldeten (arteriellen, venösen und unspezifischen) thrombotischen bzw. thromboembolischen Ereignisse 1,3 pro 1 000 000 Frauenjahre. Verglichen mit einer entsprechenden Häufigkeit gemeldeter Ereignisse zwischen 0,8 und 1,5 pro 100 000 Frauenjahre während der Berichtszeiträume der vergangenen sechs PSUR liegen keine Beweise für eine insgesamt erhöhte Häufigkeit gemeldeter thrombotischer bzw. thromboembolischer Ereignisse vor. Die Häufigkeit gemeldeter Ereignisse ist niedriger als die in epidemiologischen Studien berichtete Inzidenz von VTE.

In dem Zeitraum seit der weltweiten Markteinführung von CPA/EE (2 mg/0,035 mg) bis zum 30. Januar 2013 wurde der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen aus weltweiten Quellen über 968 Fälle (davon 93 % schwerwiegend und 7 % nicht schwerwiegend, 85 % medizinisch bestätigt und 15 % nicht medizinisch bestätigt) unterrichtet, in denen thrombotische bzw. thromboembolische Ereignisse ungeachtet ihrer Art (arteriell, venös oder unspezifisch) bei weiblichen Patienten berichtet wurden. Einer dieser 968 Fälle wurde aus der klinischen Prüfung ME94162/AI58 berichtet. Diese 968 Fälle machen 7 % der Gesamtzahl der bis zum 30. Januar 2013 kumulativ eingegangenen UAW-Meldungen aus (n = 13 875 insgesamt).

CPA/EE (2 mg/0,035 mg) wurde in 40 % der Fälle dem Anwendungsgebiet entsprechend (d. h. androgenetische Symptome) und in 31 % der Fälle zur zulassungsüberschreitenden Anwendung (als Kontrazeptivum oder bei Menstruationsstörungen) verschrieben. In 30 % der Fälle war die Indikation für die Verschreibung unbekannt.

Die globale Gesamtzahl der Spontanberichte über alle Fälle mit thrombotischen bzw. thromboembolischen Ereignissen beträgt 1,3 pro 100 000 Frauenjahre. Der Schätzwert basiert auf der errechneten globalen Patientenexposition von 75 417 345 Frauenjahren und 968 eingegangenen TE-Berichten weltweit.

Das Alter wurde für 877 von 968 Patientinnen (90,6 %) angegeben. Zum Zeitpunkt des Ereignisses waren die Patientinnen zwischen 13 und 63 Jahre alt (Durchschnittswert: 27 Jahre, Medianwert: 25 Jahre). 88 UAW-Meldungen (9,1 %) betrafen Patientinnen im Alter von unter 18 Jahren, 639 Patientinnen (66 %) waren zwischen 18 und 35 Jahre alt und 150 Berichte (15,5 %) betrafen Patientinnen im Alter von über 35 Jahren. Für 91 Patientinnen (9,4 %) war kein Alter angegeben.

Gewicht und Körpergröße waren für 258 (26,7 %) von 968 Patientinnen angegeben. Der BMI lag bei diesen Patientinnen zwischen 15 und 54 (Durchschnittswert 24, Medianwert 23), wobei ein BMI über 30 kg/m² in 33 (3,4 %) dieser Berichte dokumentiert worden war.

Die meisten Berichte betrafen Patientinnen im Alter von 18-35 Jahren (66 %). Dies deutet nicht auf eine erhöhte Inzidenz in dieser Altersgruppe hin, sondern nur auf eine erhöhte Berichtszahl in dieser Altersgruppe, da die Patientenexposition nicht in Altersgruppen eingeteilt angegeben wurde.

Begleitmedikationen

In 879 (90,8 %) von 968 TE-Fällen war CPA/EE (2 mg/0,035 mg) das einzige unter Verdacht stehende Arzneimittel. Zur Verstärkung der antiandrogenen Wirkung wird CPA/EE (2 mg/0,035 mg) oft in Kombination mit Cyproteron 10 mg (CPA 10 mg) in unterschiedlichen Tagesdosen angewendet. Daher umfassen die abgerufenen Fälle, in denen aus weltweiten Quellen thromboembolische Nebenwirkungen berichtet werden, auch Fälle, die im Zusammenhang mit der kombinierten Anwendung von CPA/EE (2 mg/0,035 mg) und CPA 10 mg auftreten [n=48 (5 %) Fälle insgesamt]. Wie aus der Etikettierung von CPA 10 mg hervorgeht, hat die Kombinationstherapie mit CPA/EE und CPA 10 mg ein unterschiedliches Sicherheitsprofil.

Darüber hinaus ist die gleichzeitige Anwendung eines anderen hormonellen Kontrazeptivums, das als weiteres unter Verdacht stehendes Arzneimittel angeführt wurde, in 21 (2,2 %) der eingegangenen TE-Fälle dokumentiert; 20 Patientinnen erhielten gleichzeitig verschiedene KOK und in einem Fall wurde die gleichzeitige Anwendung eines intrauterinen Systems (IUS) (Levonorgestrel freisetzendes intrauterines System) berichtet.

Ferner wurden mit unter Verdacht stehende Arzneimittel wie Citalopram, Thalidomid, Olanzapin, antineoplastische Mittel, Natalizumab, Methylprednisolonnatriumsuccinat, Antibiotika oder Isotretinoin bei 20 Patientinnen (2,1 %) berichtet.

Nicht tödliche Fälle

In 892 (92,1 %) von 968 Fällen wurden nicht tödliche TE im Zusammenhang mit der Anwendung von CPA/EE (2 mg/0,035 mg) berichtet, von denen 760 medizinisch bestätigt waren. Somit beträgt die Zahl der weltweiten Spontanberichte über nicht tödliche TE im Zusammenhang mit CPA/EE (2 mg/0,035 mg) 1,2 Berichte pro 100 000 Frauenjahre.

Tödliche Fälle

Insgesamt wird in 76 (7,9 %) von 968 UAW-Meldungen, in denen TE-Ereignisse angeführt werden, ein tödlicher Ausgang beschrieben. Von diesen sind 66 medizinisch bestätigt und bei 10 handelt es sich um nicht medizinisch bestätigte Verbraucherberichte.

Somit beträgt die Zahl der weltweiten Spontanberichte über tödliche TE im Zusammenhang mit CPA/EE (2 mg/0,035 mg) 0,10 Berichte pro 100 000 Frauenjahre. Von diesen 76 Berichten bezogen sich 67 (88,2 %) auf Lungenembolie mit oder ohne Angabe von TVT oder unspezifischen Thrombosen, 8 (10,5 %) auf zerebrale Ereignisse und 1 (1,3 %) auf das Auftreten von Dyspnoe, disseminierter intravasaler Gerinnung und Durchblutungsstörungen im Zusammenhang mit Multiorganversagen, akutem Leberversagen, hepatischem Koma, Knochenmarkversagen, Pilzsepsis, Pneumonie und hämatophagische Histiozytose bei einer Patientin mit Alkoholabusus, akuter myeloischer Leukämie,

Polychemotherapie und Antibiotika-Behandlung. Es gab keine Fälle, in denen ATE mit tödlichem Ausgang berichtet wurden.

Arterielle thrombotische Ereignisse

In insgesamt 52 (5,4 %) von 968 abgerufenen Fällen wurden eine oder mehrere ATE im Zusammenhang mit der Anwendung von CPA/EE (2 mg/0,035 mg) berichtet.

Somit beträgt die Zahl der UAW-Meldungen im Zusammenhang mit CPA/EE (2 mg/0,035 mg) 0,07 Berichte pro 100 000 Frauenjahre. Der Schätzwert basiert auf der errechneten Patientenexposition von 75 417 345 Frauenjahren und 52 Berichten über arterielle embolische und thrombotische Ereignisse weltweit.

Es gab keine Fälle, in denen ATE mit tödlichem Ausgang berichtet wurden.

Venöse thromboembolische Ereignisse

In insgesamt 789 (81,5%) von 968 abgerufenen Fällen wurden eine oder mehrere VTE im Zusammenhang mit der Anwendung von CPA/EE (2 mg/0,035 mg) berichtet.

Somit beträgt die Zahl der UAW-Meldungen im Zusammenhang mit CPA/EE (2 mg/0,035 mg) 1,05 Berichte pro 100 000 Frauenjahre. Der Schätzwert basiert auf der errechneten Patientenexposition von 75 417 345 Frauenjahren und 789 Berichten über venöse embolische und thrombotische Ereignisse weltweit.

Nach dem Stichtag (30. Januar 2013) eingegangene Informationen

Nach dem durch die Einleitung des Befassungsverfahrens erweckten Medieninteresse wurde eine Reihe von entsprechenden Berichten eingereicht. Neben den 968 TE-Fällen, die in der Hauptanalyse dargelegt sind, gingen beim Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen aus weltweiten Quellen Berichte über insgesamt 175 Fälle [alle schwerwiegende, 38,3 % (n=67 insgesamt) medizinisch bestätigte Fälle und 61,7 % (n=108 insgesamt) nicht medizinisch bestätigte Fälle] ein, in denen thrombotische bzw. thromboembolische Ereignisse (TE) ungeachtet ihrer Art (arteriell, venös oder unspezifisch) angeführt wurden, die bei weiblichen Patienten im Zusammenhang mit CPA/EE (2 mg/0,035 mg) aufgetreten waren. Bei 15 dieser 175 Fälle wurde ein tödlicher Ausgang berichtet (4 medizinisch bestätigte Berichte und 11 nicht medizinisch bestätigte Verbraucherberichte).

Die aktualisierte Gesamtzahl der Fälle im Zeitraum bis zum 6. März 2013 beläuft sich auf 1 143 Berichte mit TE.

Die Gesamtzahl der weltweiten Spontanberichte über alle Fälle, in denen im Zusammenhang mit CPA/EE ein TE-Ereignis gemeldet wurde, wurde am Datenstichtag 06. März 2013 auf 1,5 pro 100 000 Frauenjahre geschätzt; die Zahl der Berichte über nicht tödliche TE auf 1,4 pro 100 000 Frauenjahre und die Zahl der Berichte über tödliche TE auf 0,1 pro 100 000 Frauenjahre [91 tödliche Fälle (8 %) von insgesamt 1 143 Fällen).

Abschließend lässt sich sagen, dass thromboembolische Ereignisse bekannte unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit Estrogen-Gestagen enthaltenden Präparaten sind. Ein erhöhtes Risiko für thrombotische bzw. thromboembolische Ereignisse (die in 1-2 % der Fälle tödlich sein können) ist im Stammdatenblatt des Unternehmens (*Core company data sheet*, CCDS) für CPA/EE (2 mg/0,035 mg) angeführt.

Darüber hinaus wurde vom PRAC empfohlen, im Abschnitt über Durchblutungsstörungen Informationen bezüglich einer Umstellung oder eines Neubeginns der Behandlung mit aufzunehmen. Konkret ist das zusätzliche Risiko für VTE am höchsten im ersten Jahr der Einnahme von CPA/EE (2 mg/0,035 mg),

oder wenn eine Frau die Behandlung nach einer mindestens einmonatigen Pillenpause neu beginnt oder umstellt.

b. Zulassungsüberschreitende Anwendung

Die zulassungsüberschreitende Anwendung war gemäß den Anwendungsgebieten von CPA/EE (2 mg/0,035 mg) definiert, da sich die in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) enthaltenen Angaben zu den Anwendungsgebieten in den einzelnen Ländern auf der Grundlage der nationalen Reaktionen der Gesundheitsbehörden auf die im Jahr 2002 durchgeführte Prüfung des Arzneimittels durch die Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe (*Pharmacovigilance Working Party*, PhVWP) der EMA voneinander unterscheiden.

Die zulassungsüberschreitende Anwendung würde in erster Linie der Verschreibung von CPA/EE (2 mg/0,035 mg) als Kontrazeptivum für Patientinnen entsprechen, die keine Akne-Behandlung benötigen. Es wurden Daten aus mehreren Datenbanken herangezogen.

Die IMS-Verschreibungsdaten haben einen begrenzten Wert, da sie keine Kategorie für „Kontrazeption ohne Vorliegen von Akne“ umfassen. Darüber hinaus liefern die Daten keine systematischen Informationen über die Krankengeschichte der Patientinnen (z. B. anamnestisch bekannte Akne oder hyperandrogenetische Symptome) und die klinischen Befunde, da die Ärzte dazu neigten, nur die erforderlichen Mindestangaben für IMS einzutragen. Diese fehlenden Informationen wären grundlegend für die Bewertung der tatsächlichen Motive, aus denen die verschreibenden Ärzte ein bestimmtes Arzneimittel gegenüber einem anderen vorziehen.

Die Promotionsdaten von Cegedim zeigen, dass 32 % der Anwendungen ausschließlich zur Kontrazeption erfolgen, während die Längsschnittdaten zeigen, dass 3,4 % der Anwendungen ausschließlich zur Kontrazeption erfolgen. Die Paneldaten von Pharmalink für Deutschland zeigen eine Anwendung zur Kontrazeption zu einem Anteil von 53 %, die zu 75 % aufgrund von Akne und zu 25 % aus anderen Gründen verschrieben wird.

Es ist anzumerken, dass das von den Angehörigen der Gesundheitsberufe als Indikation genannte polyzystische Ovarialsyndrom die Anwendung von CPA/EE für die Behandlung von androgenbedingten Symptomen des PCOS, wie etwa Akne oder Hirsutismus, widerspiegelt.

Die IMS-Verschreibungsdaten für Frankreich (Prüfung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses durch die ANSM, 5. Februar 2013) deuten darauf hin, dass CPA/EE (2 mg/0,035 mg) enthaltende Arzneimittel zur Kontrazeption verschrieben werden.

Dies ist bei 54 % von 60 % der von Allgemeinmedizinern ausgestellten Rezepte (d. h. bei 32,4 % aller Verschreibungen) und bei 75 % von 36 % der von Gynäkologen ausgestellten Rezepte (bei 27,8 % aller Verschreibungen) der Fall, was bedeutet, dass rund 60 % aller Verschreibungen von CPA/EE (2 mg/0,035 mg) in Frankreich die Kontrazeption betreffen und unter Berücksichtigung der Tatsache, dass in Frankreich das zugelassene Anwendungsgebiet ausschließlich Akne ist, eine zulassungsüberschreitende Anwendung darstellen würden.

Zwei große laufende Überwachungsstudien nach der Zulassung (INAS-OC und INAS-SCORE) liefern Zufallsdaten zur Anwendung von CPA/EE. In diesen Studien wird die Sicherheit der kombinierten oralen Kontrazeptiva YAZ (3 mg Drospirenon/0,020 mg Ethinylestradiol) beziehungsweise Qlaira (Dienogest/Estradiolvalerat, Step-down-Dosisregime) untersucht. CPA/EE enthaltende Hormonpräparate wurden in den Vergleichsarmen dieser Studien angewendet.

Diese Studien liefern einige Informationen zur Anwendung von CPA/EE (2 mg/0,035 mg) als Kontrazeptivum.

In der Studie INAS-OC erfolgte die Anwendung zu 28,1 % zur Kontrazeption, was bei einer Gesamtzahl von 1 672 Anwenderinnen CPA enthaltender Präparate in der Studie einem Anteil von 7,5 % an der gesamten Studienpopulation entspricht. In dieser Studie berichteten etwa 60 % der Frauen, denen ein CPA enthaltendes Präparat verschrieben worden war, in dem zu Beginn der Studie ausgeteilten Fragebogen konkret, dass ihnen CPA/EE (2 mg/0,035 mg) aufgrund von Akne und/oder PCOS verschrieben wurde.

In der Studie INAS-SCORE erfolgte die Anwendung zu 20,2% zur Kontrazeption, was bei einer Gesamtzahl von 1 094 Anwenderinnen CPA enthaltender Präparate in der Studie einem Anteil von 5,5 % an der gesamten Studienpopulation entspricht.

Daten aus diesen zwei Studien deuten darauf hin, dass selbst in den Fällen, in denen die Kontrazeption nahezu sicher den vorrangigen Grund für den Arztbesuch darstellt, 63 % der Verschreibungen von CPA/EE (2 mg/0,035 mg) durch die Patientinnen selbst mit Akne und/oder anderen hyperandrogenetischen Erkrankungen in Zusammenhang gebracht werden könnten.

Es ist offensichtlich, dass bei den derzeit in der EU genehmigten Anwendungsgebieten eine zulassungsüberschreitende Anwendung zu beobachten ist. Gemäß den von 16 europäischen Ländern gelieferten IMS-Daten von 2012 schwankt der prozentuale Anteil der Verschreibungen von CPA/EE (2 mg/0,035 mg) aufgrund von Akne zwischen 0 bis 54 %, bei einem Medianwert von 9 %. Der PRAC prüfte alle vorerwähnten Daten zu CPA/EE (2 mg/0,035 mg) enthaltenden Arzneimitteln und empfahl eine Klarstellung im Hinblick auf das Anwendungsgebiet der Arzneimittel.

Schlussfolgerungen im Hinblick auf die Sicherheit

Abschließend prüfte der PRAC alle derzeit verfügbaren Sicherheitsdaten zu CPA/EE (2 mg/0,035 mg) enthaltenden Arzneimitteln und empfahl, dass diese Arzneimittel für Patientinnen mit anamnestisch bekannter oder erblich bedingter Prädisposition für venöse Thrombosen kontraindiziert sein sollten. Darüber hinaus hob der PRAC hervor, dass diese Arzneimittel nicht in Kombination mit anderen hormonellen Kontrazeptiva verabreicht werden dürfen und dass die Notwendigkeit der Fortsetzung der Behandlung unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die Zeit bis zum Abklingen der Symptome mindestens drei Monate beträgt, regelmäßig beurteilt werden muss.

Klinische Wirksamkeit

CPA/EE (2 mg/0,035 mg) enthaltende Arzneimittel haben antiandrogenetische Wirkungen. Die Wirkungen auf Hirsutismus und Seborrhö wurden hauptsächlich im Zusammenhang mit Behandlungen von Akne und/oder dem polyzystischen Ovarialsyndrom (PCOS) untersucht.

Im Hinblick auf Frauen mit androgenbedingten sensiblen Hautzuständen wurde die Wirksamkeit bei moderater und schwerer Akne mit/ohne Seborrhö und/oder Hirsutismus in über 30 gesponserten und nicht gesponserten Studien, einschließlich Vergleichsstudien, unkontrollierter Studien und Pilotstudien, untersucht. Der bis zum Abklingen der Symptome benötigte Zeitraum beträgt mindestens drei Monate, wobei die Wirkungen bei längeren Behandlungszeiträumen ausgeprägter sind.

a. Behandlung von Hirsutismus

Im Hinblick auf die Behandlung von ausschließlich Hirsutismus (überwiegend bei PCOS-Patientinnen) wurde die Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Behandlungen in 13 Studien aufgezeigt. Eine kürzlich veröffentlichte Studie, in der CPA/EE (2 mg/0,035 mg), Drospirenon/EE und Desogestrel/EE miteinander verglichen wurden, zeigte, dass diese Arzneimittel nach 6 Monaten die gleiche Wirkung aufwiesen, CPA/EE (2 mg/0,035 mg) jedoch nach 12 Monaten die stärkste antiandrogene Wirkung aufwies, gefolgt von Drospirenon/EE und Desogestrel/EE als schwächstes Präparat. Dies war

angesichts der unterschiedlichen antiandrogenen Eigenschaften von Cyproteron, Drospirenon und Desogestrel zu erwarten. Cyproteron hat die stärkste antiandrogene Wirkung.

Neun klinische Studien eigneten sich zum Einschluss in die Übersichtsarbeit von Cochrane zur Behandlung von Hirsutismus. Nur in einer Studie wurde die Wirksamkeit von CPA/EE (2 mg/0,035 mg) im Vergleich zu Placebo bewertet. In dieser Studie zeigte sich eine signifikante subjektive Besserung im Hinblick auf Hirsutismus, jedoch wurde keine objektive Bewertung durchgeführt.

Im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen waren im Hinblick auf Hirsutismus keine klinischen Unterschiede zwischen CPA/EE (2 mg/0,035 mg) und anderen Arzneimitteln (Spironolacton, Finasterid, GnRH-Analoga, Ketoconazol) festzustellen. Der einzige Unterschied im klinischen Ergebnis war ein signifikant verbesserter Score nach Ferriman und Gallwey (FG-Score), der sich nach 12 Monaten beim Vergleich von Cyproteronacetat und Flutamid zeigte.

b. Seborrhö

Seborrhö wurde hauptsächlich im Zusammenhang mit Akne bewertet. Die Wirkung von CPA/EE (2 mg/0,035 mg) auf seborrhoische Symptome, wie fettige Haut und fettiges Haar, setzt nach 3-4 Behandlungszyklen ein, wobei nach längerer Behandlung deutlichere Ergebnisse erzielt werden. Ähnlich wie bei der Behandlung von Akne schwanken die Prozentzahlen der Besserung je nach Studie und hängen von den zur Bewertung der Wirkungen angewendeten Methoden ab.

c. Alopecia androgenetica

Die Daten zur Wirksamkeit von CPA/EE bei Alopecia androgenetica sind mit Ausnahme der Daten zum Wirkmechanismus auf eine weniger umfangreiche Studie (DeCecco L *et al.*, 1987) begrenzt, in der einige begrenzte günstige Wirkungen festgestellt wurden.

d. Akne ohne androgenetische Merkmale

Im Hinblick auf Akne ohne androgenetische Merkmale wurde in einer Studie CPA/EE mit einem systemischen Tetracyclin-Antibiotikum verglichen und eine ähnliche Wirksamkeit aufgezeigt (Greenwood R *et al.*, 1985). Zwei Studien (A18566, 2004, Palombo-Kinne E *et al.*, 2009), in denen CPA/EE (2 mg/0,035 mg) mit Dienogest enthaltenden kombinierten oralen Kontrazeptiva und mit Norgestimat enthaltenden kombinierten oralen Kontrazeptiva verglichen wurde, zeigten ebenfalls eine ähnliche Wirksamkeit.

In zwei Studien wurde CPA/EE (2 mg/0,035 mg) mit Levonorgestrel/EE (LNG/EE) verglichen. Die Ergebnisse deuteten darauf hin, dass CPA/EE (2 mg/0,035 mg) im Hinblick auf die Wirksamkeit nach einer sechsmonatigen Behandlung LNG/EE gegenüber überlegen und statistisch signifikant besser war.

In der jüngsten Übersichtsarbeit von Cochrane (Arowojolu, AO. *et al.*, 2012), in der die Wirksamkeit von kombinierten oralen Kontrazeptiva bei Akne bewertet wird, wird im Hinblick auf die Unterschiede beim Vergleich der Wirksamkeit berichtet, dass die Daten zu begrenzt für einen schlüssigen Vergleich wären. Allerdings schlossen die Autoren auf der Grundlage der besten verfügbaren Evidenz, dass die Behandlung mit Cyproteronacetat Akne besser linderte als eine Behandlung mit Levonorgestrel, eine Behandlung mit Cyproteronacetat bei Akne zu besseren Ergebnissen führte als eine Behandlung mit Desogestrel, die Studienergebnisse jedoch widersprüchlich wären, und abschließend, dass eine Behandlung mit Drospirenon wirksamer als eine Behandlung mit Norgestimat oder Nomegestrolacetat aber nicht so wirksam wie eine Behandlung mit Cyproteronacetat erschien.

e. Kontrazeptive Wirkung

Die kontrazeptive Wirkung von CPA/EE (2 mg/0,035 mg) wurde zum Zeitpunkt der Zulassung in mehreren Studien untersucht. Der Pearl-Gesamtwert von CPA/EE (2 mg/0,035 mg) betrug in einer großen klinischen Prüfung 0,12, bei einem oberen Grenzwert für das 95%-Konfidenzintervall von 0,44. Die Berechnungen erfüllten die Präzisionsanforderungen der Leitlinie zur klinischen Untersuchung von kontrazeptiven Stereoiden bei Frauen².

Tabelle 1 Pearl-Index auf der Grundlage von Daten aus klinischen Prüfungen (Studie 8186, Aydinlik et al., 1990) zu CPA/EE (2 mg/0,035 mg)

	Versagen der Methode	Insgesamt
Anzahl der Zyklen	20 746*	21 196
Anzahl der Schwangerschaften	0	2
Pearl- Index	0	0,1226647
zweiseitiges 95%-Konfidenzintervall	0; 0,2311345	0,01485552; 0,4430523

*berechnet als Gesamtzahl der Zyklen, n=21 196, minus der Anzahl der Zyklen, n=450, in denen die Einnahme versäumt wurde.

Darüber hinaus wurde die kontrazeptive Wirkung von CPA/EE (2 mg/0,035 mg) in einer europäischen aktiven Überwachungsstudie (EURAS-Studie) untersucht. Der Vergleich der Pearl-Indizes in der EURAS-Studie zeigte für CPA/EE (2 mg/0,035 mg) einen Pearl-Index von 0,37 (95%-KI 0,19-0,65) auf, der mit dem vergleichbar ist, der sich für zugelassene kombinierte Kontrazeptiva ergab (zwischen 0,48 und 0,63 schwankend).

Schlussfolgerungen im Hinblick auf die Wirksamkeit

Der PRAC prüfte alle kumulativen Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten, die zu den Anwendungsgebieten Akne und Seborrhö sowie Hirsutismus und Alopezie eingereicht wurden. Er nahm zudem die Daten zur Kenntnis, die zur hormonellen kontrazeptiven Wirkung von CPA/EE (2 mg/0,035 mg) enthaltenden Arzneimitteln verfügbar waren. Der PRAC vertritt die Auffassung, dass der Nutzen von CPA/EE (2 mg/0,035 mg) enthaltenden Arzneimitteln weiterhin die Risiken bei der Behandlung von moderater bis schwerer Akne im Zusammenhang mit Androgensensitivität (mit oder ohne Seborrhö) und/oder Hirsutismus bei Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter überwiegt. Zur Behandlung von Akne sollten die Arzneimittel nur dann angewendet werden, wenn zuvor eine topische Behandlung oder systematische Behandlungen mit Antibiotika fehlgeschlagen haben. Im Hinblick auf Alopezie schloss der PRAC angesichts der äußerst begrenzten Wirksamkeitsdaten, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht günstig ist und diese Arzneimittel nicht mehr für dieses Anwendungsgebiet angezeigt sein sollten.

Maßnahmen zur Risikominimierung

Als Teil der Maßnahmen zur Risikominimierung verabschiedete der PRAC unter Berücksichtigung aller Daten ein aktualisiertes Anwendungsgebiet und stellte klar, für welche Erkrankungen diese Arzneimittel angezeigt sind.

² Leitlinie zur klinischen Untersuchung von kontrazeptiven Stereoiden bei Frauen. EMEA/CPMP/EWP/519/98 Rev 1., (2005)

In Anbetracht der Risiken für VTE und ATE war der PRAC der Ansicht, dass sichergestellt werden müsste, dass alle relevanten Informationen zur sicheren Anwendung dieser Arzneimittel bei allen zugelassenen Arzneimitteln angeführt werden, und einigte sich auf den Wortlaut aller relevanten Abschnitte, die sich mit dem Risiko für VTE/ATE befassen.

Der PRAC befürwortete eine Mitteilung an die Angehörigen der Gesundheitsberufe (*Direct Healthcare Professional Communication, DHPC*), um das Ergebnis der vorliegenden Prüfung bekannt zu geben und die Angehörigen der Gesundheitsberufe über die aktualisierte Indikation zu informieren und verstärkt auf das Risiko für thromboembolische Ereignisse hinzuweisen.

Der PRAC kam zudem überein, dass ein Risikomanagementplan vorgelegt werden muss, da für diese Arzneimittel kein EU-Risikomanagementplan vorliegt.

Darüber hinaus bat der PRAC, zusammen mit dem Risikomanagementplan ein Studienprotokoll für eine Studie zur Arzneimittelanwendung vorzulegen, um die Verschreibungspraktiken bei diesen Arzneimitteln im Rahmen der typischen klinischen Anwendung in repräsentativen Gruppen verschreibender Ärzte besser zu charakterisieren und die Hauptgründe für die Verschreibung zu bewerten.

Ferner bat der PRAC, zusammen mit dem Risikomanagementplan ein Protokoll für eine Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung (*post-authorisation safety study, PASS*) vorzulegen, um die Wirksamkeit der Maßnahmen zur Risikominimierung zu bewerten.

Abschließend bat der PRAC, zusammen mit dem Risikomanagementplan Informationsmaterial für Ärzte bezüglich des Risikos für VTE und ATE sowie für Patienten bezüglich der Kenntnis von VTE- und ATE-Symptomen einzureichen. Dies war zudem einer der Hauptpunkte der Sitzung der Expertengruppe, der dem PRAC empfohlen wurde.

Nutzen-Risiko-Verhältnis

Der PRAC gelangte zu der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Cyproteronacetat/Ethinylestradiol (2 mg/0,035 mg) enthaltenden Arzneimitteln günstig ist, da der Nutzen weiterhin die Risiken bei der Behandlung von moderater bis schwerer Akne im Zusammenhang mit Androgensensitivität (mit oder ohne Seborrhö) und/oder Hirsutismus bei Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter überwiegt. Zur Behandlung von Akne sollten die Arzneimittel nur dann angewendet werden, wenn zuvor eine topische Behandlung oder systematische Behandlungen mit Antibiotika fehlgeschlagen haben. Darüber hinaus hob der PRAC hervor, dass diese Arzneimittel hormonelle kontrazeptive Wirkungen haben und deshalb die gleichzeitige Anwendung mit anderen hormonellen Kontrazeptiva kontraindiziert ist. Der PRAC kam zudem über andere Änderungen an den Produktinformationen, zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen und Maßnahmen zur Risikominimierung überein, um das Risiko für thromboembolische Ereignisse anzugehen. Im Hinblick auf Alopezie schloss der PRAC angesichts der insgesamt verfügbaren Sicherheitsdaten, insbesondere im Hinblick auf das Risiko für schwere thromboembolische Ereignisse, sowie der äußerst begrenzten Wirksamkeitsdaten, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht günstig ist und diese Arzneimittel nicht mehr für dieses Anwendungsgebiet angezeigt sein sollten.

Übergreifende Schlussfolgerungen und Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Nach Prüfung der im angehängten Beurteilungsbericht der Befassung dargelegten Angelegenheit empfahl der PRAC, dass

- a. die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen eine Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung mitsamt der anschließenden Bewertung der Ergebnisse dieser Studie finanzieren sollten;

- b. die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen Maßnahmen zur Risikominimierung einführen sollten;
- c. die Genehmigungen für das Inverkehrbringen geändert werden sollten.

Der PRAC war der Auffassung, dass eine direkte Mitteilung an das medizinische Fachpersonal (*Direct Healthcare Professional Communication*, DHPC) erforderlich wäre, um das Ergebnis der vorliegenden Überprüfung bekannt zu geben.

Der PRAC empfahl zudem, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb von 3 Monaten nach dem Beschluss über dieses Verfahren einen vollständigen Risikomanagementplan vorlegen sollte. Als Teil des Risikomanagementplans sollte das Protokoll einer Studie zur Arzneimittelanwendung vorgelegt werden, um die Verschreibungspraktiken bei diesen Arzneimitteln im Rahmen der typischen klinischen Anwendung in repräsentativen Gruppen verschreibender Ärzte besser zu charakterisieren und die Hauptgründe für die Verschreibung zu bewerten.

Der PRAC gelangte zu der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Cyproteronacetat/Ethinylestradiol (2 mg/0,035 mg) enthaltenden Arzneimitteln bei der Behandlung von moderater bis schwerer Akne im Zusammenhang mit Androgensensitivität (mit oder ohne Seborrhö) und/oder Hirsutismus bei Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter weiterhin positiv ist, vorbehaltlich der vereinbarten Einschränkungen, Warnhinweise, sonstigen Änderungen der Produktinformationen, zusätzlichen Pharmakovigilanzmaßnahmen und zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung.

Begründung der Empfehlung des PRAC

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC nahm das Verfahren gemäß Artikel 107i der Richtlinie 2001/83/EG für Cyproteronacetat/Ethinylestradiol (2 mg/0,035 mg) enthaltende Arzneimittel zur Kenntnis.
- Der PRAC prüfte alle verfügbaren Daten aus klinischen und pharmakoepidemiologischen Studien und der veröffentlichten Literatur, Erkenntnisse nach der Markteinführung im Hinblick auf die Sicherheit von Cyproteronacetat/Ethinylestradiol (2 mg/0,035 mg) enthaltenden Arzneimitteln sowie die Anträge der Stakeholder insbesondere im Hinblick auf die thromboembolischen Ereignisse.
- Der PRAC bestätigte das bekannte Risiko für Thromboembolien von Cyproteronacetat/Ethinylestradiol (2 mg/0,035 mg) enthaltenden Arzneimitteln und empfahl eine eindeutige Beschreibung sowohl der Symptome von thromboembolischen Ereignissen als auch der Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse.
- Der PRAC prüfte zudem alle kumulativen Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten, die zu den Anwendungsgebieten Akne und Seborrhö sowie Hirsutismus und Alopezie eingereicht wurden.
- Der PRAC nahm darüber hinaus die zur hormonellen kontrazeptiven Wirkung von Cyproteronacetat/Ethinylestradiol (2 mg/0,035 mg) verfügbaren Daten zur Kenntnis.
- Der PRAC vertritt die Auffassung, dass der Nutzen von Cyproteronacetat/Ethinylestradiol (2 mg/0,035 mg) enthaltenden Arzneimitteln weiterhin die Risiken bei der Behandlung von moderater bis schwerer Akne im Zusammenhang mit Androgensensitivität (mit oder ohne Seborrhö) und/oder Hirsutismus bei Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter überwiegt. Zur Behandlung von Akne sollten die Arzneimittel nur dann angewendet werden, wenn zuvor eine topische Behandlung oder systematische Behandlungen mit Antibiotika fehlgeschlagen haben.
- Der PRAC war zudem der Ansicht, dass angesichts der derzeit verfügbaren Sicherheitsdaten zur Aufrechterhaltung eines günstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses in den vorerwähnten Anwendungsgebieten Cyproteronacetat/Ethinylestradiol (2 mg/0,035 mg) enthaltende Arzneimittel

bei Patienten mit anamnestisch bekannter oder erblich bedingter Prädisposition für venöse Thrombosen kontraindiziert sein sollten. Der PRAC betonte darüber hinaus, dass diese Arzneimittel nicht zusammen mit anderen hormonellen Kontrazeptiva verabreicht werden dürfen. Der PRAC empfahl auch zusätzliche Änderungen an den Produktinformationen, darunter die Einfügung der Angabe, dass die Notwendigkeit der Fortsetzung der Behandlung unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die Zeit bis zum Abklingen der Symptome mindestens drei Monate beträgt, regelmäßig beurteilt werden muss.

- Der PRAC gelangte zudem zu dem Schluss, dass weitere Maßnahmen zur Risikominimierung, wie etwa Informationen an Patienten und Angehörige der Gesundheitsberufe, erforderlich wären. Es wurde auch eine Studie zur Arzneimittelanwendung in Erwägung gezogen, um die Verschreibungspraktiken bei diesen Arzneimitteln im Rahmen der typischen klinischen Anwendung in repräsentativen Gruppen verschreibender Ärzte zu charakterisieren. Darüber hinaus verlangte der PRAC die Durchführung einer Studie zur Unbedenklichkeit nach der Markteinführung zur Bewertung der Wirksamkeit der Maßnahmen zur Risikominimierung.
- Im Hinblick auf Alopezie schloss der PRAC angesichts der insgesamt verfügbaren Sicherheitsdaten, insbesondere im Hinblick auf das Risiko für schwere thromboembolische Ereignisse, sowie der äußerst begrenzten Wirksamkeitsdaten und gemäß Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht günstig ist und diese Arzneimittel nicht mehr für dieses Anwendungsgebiet angezeigt sein sollten –

Gemäß Artikel 107j (3) der Richtlinie 2001/83/EG empfahl der PRAC mehrheitlich, dass

- a. die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen eine Studie zur Sicherheit nach der Markteinführung mitsamt der anschließenden Bewertung der Ergebnisse dieser Studie sowie eine Studie zur Arzneimittelanwendung finanzieren sollten (siehe Anhang IV – Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen);
- b. die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen Maßnahmen zur Risikominimierung einführen sollten;
- c. die Genehmigungen für das Inverkehrbringen der Cyproteronacetat/Ethinylestradiol (2 mg/0,035 mg) enthaltenden Arzneimittel (siehe Anhang I) geändert werden sollten (im Einklang mit den in Anhang III dargelegten Änderungen an den Produktinformationen).

Standpunkt der CMDh

Nach Prüfung der am 16. Mai 2013 gemäß Artikel 107k Unterabsatz 1 und 2 der Richtlinie 2001/83/EG ausgesprochenen Empfehlung des PRAC gelangte die CMDh hinsichtlich der Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Cyproteronacetat/Ethinylestradiol (2 mg/0,035 mg) enthaltenden Arzneimitteln zu einem Standpunkt. Die relevanten Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage sind in Anhang III dargestellt und unterliegen den in Anhang IV dargelegten Auflagen.