



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

25 juli 2013  
EMA/318380/2013

## De voordelen van Diane 35 en generieke varianten zijn in bepaalde patiëntgroepen groter dan de risico's

De Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures (geneesmiddelen voor menselijk gebruik) (CMDh) heeft op 29 mei 2013 in meerderheid (26:1) ingestemd met de aanbeveling van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) van het Europees Geneesmiddelenbureau, waarin wordt geconcludeerd dat de voordelen van Diane 35 (cyproteronacetaat 2 mg / ethinylestradiol 35 microgram) en generieke varianten groter zijn dan de risico's, mits een aantal maatregelen worden genomen om het risico van trombo-embolie (vorming van bloedstolsels in bloedvaten) te minimaliseren. Deze geneesmiddelen mogen uitsluitend worden gebruikt bij de behandeling van matige tot ernstige acne die verband houdt met androgene gevoeligheid en/of hirsutisme (overmatige, ongewenste haargroei bij vrouwen) bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Bovendien mogen Diane 35 en generieke varianten uitsluitend voor de behandeling van acne worden gebruikt wanneer alternatieve behandelingen, zoals topische therapie en antibioticabehandeling, niet hebben gewerkt.

Aangezien Diane 35 en generieke varianten als hormonale anticonceptiemiddelen werken, mogen vrouwen deze geneesmiddelen niet in combinatie met andere hormonale anticonceptiemiddelen gebruiken. Gelijktijdig gebruik van Diane 35 en generieke varianten met een ander hormonaal anticonceptiemiddel stelt vrouwen bloot aan een hogere dosis oestrogeen en verhoogt het risico van trombo-embolie.

Het risico van trombo-embolie dat met deze geneesmiddelen gepaard gaat, is laag en bekend, maar om het te minimaliseren moeten er naast de bijgewerkte productinformatie aanvullende maatregelen worden genomen. Het gaat hierbij onder meer om het geven van voorlichtingsmateriaal aan voorschrijvers en patiënten waarin de risico's van trombo-embolie worden benadrukt, bijvoorbeeld een checklist voor voorschrijvers om ervoor te zorgen dat de risico's, samen met de tekenen en symptomen, met de patiënten worden besproken.

Deze aanbevelingen werden goedgekeurd door het CMDh, een orgaan waarin de EU-lidstaten zijn vertegenwoordigd. Omdat het CMDh in meerderheid instemde met de aanbeveling, werd deze naar de Europese Commissie gestuurd. De Commissie bevestigde de aanbeveling en stelde op 25 juli 2013 een definitief, wettelijk bindend besluit vast.



De beoordeling van Diane 35 en generieke varianten werd in gang gezet door het Franse geneesmiddelenbureau (ANSM), volgend op zijn besluit om Diane 35 en generieke varianten binnen drie maanden in Frankrijk te schorsen. Het Franse besluit volgde op een nationale beoordeling van het geneesmiddel door ANSM. Bij deze beoordeling kwamen ernstige trombo-embolische voorvallen en grootschalig oneigenlijk (off-label)gebruik van deze geneesmiddelen als anticonceptiemiddel naar voren.

Ondanks de aanbeveling van het PRAC handhaafde het ANSM de schorsing van de vergunning voor het in de handel brengen van deze geneesmiddelen in Frankrijk. Het daaropvolgende besluit van de Europese Commissie om de handelsvergunning te handhaven met de overeengekomen risicobeperkende maatregelen, waaronder veranderingen in de informatie aan voorschrijvers en patiënten, moet echter in alle EU-lidstaten ten uitvoer worden gelegd.

### **Patiëntenvoorlichting**

- Diane 35 en generieke varianten mogen uitsluitend worden gebruikt voor de behandeling van matige tot ernstige acne (die verband houdt met gevoeligheid voor androgenen) en/of hirsutisme bij vruchtbare vrouwen. Wat betreft het gebruik bij acne mogen ze echter alleen worden gebruikt als andere behandelingen, zoals op de huid aangebrachte middelen en antibiotica, niet werkten.
- Als u deze geneesmiddelen voor andere aandoeningen gebruikt, maak dan een afspraak met uw arts om uw behandeling te bespreken.
- U mag niet met het gebruik van deze geneesmiddelen stoppen voordat u met uw arts hebt gesproken. Diane 35 en generieke varianten werken ook als hormonaal anticonceptiemiddel. Als u hiermee stopt, moet u dus een ander anticonceptiemiddel gebruiken om ongewenste zwangerschap te voorkomen.
- U moet altijd de bijsluiter lezen en zich ervan bewust zijn dat er bij het gebruik van deze geneesmiddelen een kleine kans op bloedstolsels bestaat. De kans op bloedstolsels in de aders is met deze geneesmiddelen 1,5 tot 2 keer zo hoog als bij gecombineerde orale anticonceptiemiddelen die levonorgestrel bevatten, en kan vergelijkbaar zijn met het risico van anticonceptiemiddelen die gestodeen, desogestrel of drospirenon bevatten.
- U moet zich ervan bewust zijn dat er factoren zijn die de kans op bloedstolsels in bloedvaten verhogen: bijvoorbeeld voortschrijdende leeftijd, roken, zwaarlijvigheid en langdurig gebrek aan beweging. U moet onmiddellijk alle eventuele symptomen aan uw arts doorgeven, zoals pijn en zwelling in de benen, of kortademigheid en een scherpe pijn in de borst.
- Neem contact op met uw arts of apotheker als u nog vragen hebt.

### **Voorlichting aan zorgverleners**

Zorgverleners moeten deze aanbevelingen opvolgen:

- Diane 35 en generieke varianten mogen uitsluitend worden gebruikt voor de behandeling van matige tot ernstige acne die verband houdt met gevoeligheid voor androgenen (met of zonder seborroe) en/of hirsutisme, bij vruchtbare vrouwen.
- Voor de behandeling van acne mogen deze geneesmiddelen uitsluitend worden gebruikt nadat topische therapie of systemische antibioticabehandeling niet hebben gewerkt.
- Aangezien Diane 35 en generieke varianten ook als hormonaal anticonceptiemiddel werken, mogen ze niet in combinatie met andere hormonale anticonceptiemiddelen worden gebruikt.

- Artsen dienen hun patiënten die Diane 35 en generieke varianten gebruiken, bij hun volgende geplande afspraak te beoordelen op basis van deze aanbevelingen.
- Artsen dienen met hun patiënten het risico van trombo-embolie en risicofactoren zoals leeftijd, roken, obesitas en langdurige immobiliteit te bespreken.
- Zorgverleners hebben een brief met meer informatie toegestuurd gekregen.

Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op een beoordeling van alle beschikbare gegevens over het risico van trombo-embolie, evenals van de voordelen van Diane 35 en generieke varianten:

- De beoordeling bevestigde het zeldzame en bekende risico van trombo-embolie met Diane 35 en generieke varianten. Uit observationele onderzoeken bleek dat het risico van veneuze trombo-embolie (VTE) met deze geneesmiddelen 1,5 tot 2 keer zo hoog is als bij gecombineerde orale anticonceptiemiddelen die levonorgestrel bevatten, en mogelijk vergelijkbaar is met het risico van anticonceptiemiddelen die gestodeen, desogestrel of drospirenon bevatten. Gegevens over het risico van arteriële trombo-embolie (ATE) met Diane en generieke varianten zijn schaars en duiden erop dat dit risico lager is dan van VTE.
- Uit de beoordeling bleek ook dat het verhoogde risico van VTE het hoogst is tijdens het eerste jaar van gebruik van Diane 35 en generieke varianten, wanneer er opnieuw begonnen wordt met Diane 35, of wanneer er overgeschakeld wordt vanuit een oraal hormonaal anticonceptiemiddel naar Diane 35 en generieke varianten na een pilvrije periode van minstens één maand.
- Wat betreft werkzaamheid steunen de beschikbare gegevens het gebruik van Diane 35 en generieke varianten bij de behandeling van matige tot ernstige acne die verband houdt met gevoeligheid voor androgenen en/of hirsutisme bij vruchtbare vrouwen. De werkzaamheid bij matige en ernstige acne met of zonder seborroe en/of hirsutisme is in meer dan 30 klinische onderzoeken aangetoond.
- Voor de behandeling van alopecia androgenetica en acne zonder androgene kenmerken zijn de werkzaamheidsgegevens beperkt.

---

### **Meer over het geneesmiddel**

Geneesmiddelen die cyproteronacetaat 2 mg en ethinylestradiol 35 microgram bevatten, zijn via nationale procedures goedgekeurd en zijn in alle EU-lidstaten behalve Cyprus onder verschillende handelsnamen op voorschrift verkrijgbaar. Diane 35 werd in 1985 voor het eerst goedgekeurd. Deze geneesmiddelen werken door het blokkeren van de effecten van een klasse van hormonen die androgenen worden genoemd. Cyproteron onderdrukt ook de ovulatie en heeft dus een anticonceptie-effect.

### **Meer over de procedure**

De beoordeling van Diane 35 en generieke varianten werd in februari 2013 in gang gezet op verzoek van Frankrijk krachtens artikel 107 decies van Richtlijn 2001/83/EG, ook bekend als de spoedprocedure van de Unie.

Eerst werden deze gegevens beoordeeld door het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC). De aanbevelingen van het PRAC werden doorgestuurd naar de coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures (geneesmiddelen voor menselijk gebruik) (CMDh), die een definitief oordeel aannam. Het CMDh is een regelgevend orgaan op het gebied van geneesmiddelen, waarin de EU-lidstaten zijn vertegenwoordigd. Het heeft als hoofdtak

verschillen van inzicht tussen lidstaten met betrekking tot procedures van wederzijdse erkenning of gedecentraliseerde procedures op te lossen en er zo voor te zorgen dat patiënten overal in de EU dezelfde mate van bescherming genieten.

Omdat het oordeel van het CMDh in meerderheid van stemmen en niet via consensus werd bereikt, werd het naar de Europese Commissie gestuurd. Deze stelde op 25 juli 2013 een in de hele EU wettelijk bindend besluit vast.

Meer informatie over de aanbeveling van het PRAC en de achtergrond van deze beoordeling is te vinden op de website van het Geneesmiddelenbureau.

### **Neem contact op met onze persvoorlichters**

---

Monika Benstetter of Martin Harvey Allchurch

Tel. +44 (0)20 7418 8427

E-mail: [press@ema.europa.eu](mailto:press@ema.europa.eu)