

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen, afhankelijk van de vervulling van de voorwaarden

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen, afhankelijk van de vervulling van de voorwaarden

Gezien de aanbeveling van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) van 16 mei 2013 met betrekking tot cyproteronacetaat/ethinyloestradiol (2 mg/0,035 mg)-bevattende geneesmiddelen, stemt de Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures (geneesmiddelen voor menselijk gebruik) (CMD(h)) als volgt in met genoemde aanbeveling:

Algemene samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van cyproteronacetaat/ethinyloestradiol (2 mg/0,035 mg)-bevattend(e) geneesmiddel(en) door PRAC

In januari 2013 nam het Franse Geneesmiddelenbureau (ANSM) het besluit om cyproteronacetaat/ethinyloestradiol (CPA/EE) (2 mg/0,035 mg)-bevattende geneesmiddelen in Frankrijk binnen drie maanden te schorsen. ANSM achtte het risico op veneuze en arteriële trombo-embolie (VTE en ATE) hoger dan de baten bij de behandeling van acne.

Met het oog op het bovenstaande verzocht Frankrijk het PRAC op 4 februari 2013 krachtens artikel 107 decies van Richtlijn 2001/83/EG¹ om de bovengenoemde zorgen met betrekking tot trombo-embolie en de invloed ervan op de baten/risicoverhouding voor cyproteronacetaat/ethinyloestradiol (2 mg/0,035 mg)-bevattende geneesmiddelen te beoordelen, en om zijn advies te geven over maatregelen die nodig zijn om het veilige en effectieve gebruik te garanderen, en over de vraag of de vergunning voor het in de handel brengen voor dit product dient te worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

Cyproteronacetaat oefent zijn antiandrogene effect uit door middel van het blokkeren van androgeenreceptoren. Het vermindert ook de androgeensynthese via een negatieve feedback op de hypothalamus-hypofyse-ovarium-as.

Het product werd voor het eerst in 1985 in Duitsland goedgekeurd, en vervolgens in de rest van de EU-landen. De bewoording van de indicatie voor cyproteronacetaat/ethinyloestradiol (2 mg/0,035 mg)-bevattende geneesmiddelen verschilt tussen de EU-lidstaten onderling. In het algemeen worden cyproteronacetaat/ethinyloestradiol (2 mg/0,035 mg)-bevattende geneesmiddelen goedgekeurd voor de behandeling van androgene symptomen bij vrouwen, zoals uitgesproken vormen van acne, verhoogde talgafscheiding en milde vormen van hirsutisme. In sommige lidstaten worden ze ook goedgekeurd voor alopecia androgenetica.

De combinatie cyproteronacetaat/ethinyloestradiol (2 mg/0,035 mg) werkt tevens als een hormonaal anticonceptivum.

Het is bekend dat cyproteronacetaat/ethinyloestradiol (2 mg/0,035 mg)-bevattende geneesmiddelen het risico op trombo-embolische voorvallen (TE) verhogen. In juli 2002 besprak de Werkgroep Geneesmiddelenbewaking (PhVWP) de verhoogde risico's op veneuze trombo-embolie (VTE) en arteriële trombo-embolie (ATE) en concludeerde dat het gebruik van cyproteronacetaat/ethinyloestradiol (2 mg/0,035 mg), rekening houdend met de trombo-embolische voorvallen, dient te worden beperkt. De door de PhVWP overeengekomen bewoording wordt in slechts 11 lidstaten volledig ingevoerd.

¹ Frans beoordelingsverslag februari 2013 – Rationale for the triggering of procedure under Article 107i of Directive 2001/83/EC on cyproterone/ethinyloestradiol (2 mg/0.035 mg), gepresenteerd door ANSM, Frankrijk

Trombo-embolische voorvallen zijn bijwerkingen die gewoonlijk optreden in een ader van het been (diepveneuze trombose). Wanneer er geen diagnose wordt gesteld en niet wordt begonnen met behandeling, of wanneer de trombose geen duidelijke symptomen geeft, kan het stolsel zich naar boven naar de longen (longembolie) of de hersenen (hersenembolie) verplaatsen. Een foutieve diagnose is een realistische mogelijkheid aangezien TE diffuse symptomen heeft en een zeldzaam voorval is in een populatie van gezonde jonge vrouwen. In het algemeen zou VTE fataal kunnen zijn in 1-2% van de gevallen.

Bekende risicofactoren voor VTE zijn onder meer een ziektegeschiedenis van VTE, zwangerschap, trauma, chirurgie, immobilisatie (bv. na een chirurgische ingreep of na lange vluchten), zwaarlijvigheid en roken (d.w.z. alle situaties van een protrombotische toestand). Er zijn ook bepaalde erfelijke trombofiele defecten die het risico verhogen. Het wordt daarom aanbevolen om de controle van de persoonlijke en familiegeschiedenis van VTE, alvorens EE-bevattende geneesmiddelen (bv. gecombineerde orale anticonceptiva (COC)) voor te schrijven, op te nemen in de productinformatie van de producten.

Het is aangetoond dat het risico op VTE het hoogst is gedurende het eerste jaar dat een vrouw met hormonale anticonceptiva begint, of wanneer ze daar opnieuw mee begint na een periode van ten minste één maand waarin ze deze niet gebruikte (Dinger *et al.*, 2007). Na aanvankelijk een hoger risico (het eerste jaar) daalt het risico naar een constant lager niveau.

Voor de behandeling van acne worden voor lichte tot matige vormen zonder hyperandrogene toestand topische therapieën toegepast. Hieronder vallen benzoylperoxide, retinoïden, antibiotica, salicylzuur en azelaïnezuur. Alternatieve behandelingen voor matige tot ernstige acne zijn antibiotica op lange termijn (topisch of systemisch), keratolytische middelen en retinoïden (topisch of systemisch, met bekende risico's van teratogeniciteit waarbij tevens een zwangerschapspreventieplan en regelmatige leverfunctietests nodig zijn). Bovendien zijn er andere bekende alternatieve farmacologische behandelingen voor ernstige androgene symptomen (in het bijzonder hirsutisme).

Klinische veiligheid

Het PRAC bekeek opnieuw alle beschikbare gegevens uit klinische onderzoeken, farmaco-epidemiologische onderzoeken, gepubliceerde literatuur, ervaringen inzake de veiligheid van cyproteronacetaat/ethinyloestradiol (2 mg/0,035 mg)-bevattende geneesmiddelen na het in de handel brengen, alsook indieningen van belanghebbenden, in het bijzonder met betrekking tot de trombo-embolische voorvallen.

a. Trombo-embolische voorvallen

Klinische onderzoeken

Om veneuze en arteriële trombo-embolische effecten te bepalen op basis van klinische onderzoeken met CPA/EE, worden hier alleen klinische onderzoeken besproken waarin melding werd gemaakt van bijwerkingen.

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen (MAH) van het oorspronkelijke geneesmiddel sponsoorde 10 klinische fase III-proeven die informatie verschaften over de veiligheid van deze geneesmiddelen. Het totale aantal patiënten dat in deze onderzoeken werd blootgesteld, bedraagt 2455.

Met uitzondering van onderzoeksverslag AI58 werden er geen gevallen van VTE's of ATE's gemeld bij patiënten uit de 10 door de MAH gesponsoorde klinische proeven met CPA/EE (2 mg/0,035 mg). In onderzoek AI58 ontwikkelde één patiënt die CPA/EE gebruikte VTE.

De MAH voerde een systematische beoordeling uit van de wetenschappelijke literatuur (sluitingsdatum: 14 februari 2013) in MEDLINE, EMBASE, Derwent Drug File en BIOSIS Previews met betrekking tot klinische onderzoeken die cardiovasculaire ziekten en CPA/EE (2 mg/0,035 mg) omvatten. In geen van de 118 geïdentificeerde, in de wetenschappelijke literatuur beschreven klinische onderzoeken werd een veneuze of arterieel trombo-embolisch/cardiovasculair voorval in de loop van het onderzoek gemeld.

Onderzoeken inzake bewaking van de veiligheid na het in de handel brengen

Er lopen twee grote onderzoeken inzake bewaking na het in de handel brengen die bijkomende gegevens opleveren over het gebruik van CPA/EE (2 mg/0,035 mg)-bevattende geneesmiddelen. In deze onderzoeken (INAS-OC en INAS-SCORE) wordt de veiligheid onderzocht van respectievelijk de gecombineerde orale anticonceptiva YAZ (3 mg drospirenon/0,020 mg ethinyloestradiol) en Qlaira (diënogest/oestradiolvaleraat, step-down-dosisregime). Hormoonpreparaten die CPA/EE (2 mg/0,035 mg) bevatten, zijn onderdeel van de comparatorarmen in deze onderzoeken. In beide onderzoeken werden alle ingeschreven vrouwen die een voorschrift voor een oraal anticonceptivum kregen, ondervraagd over de reden voor het voorschrift bij baseline (na het voorschrift te hebben gekregen). Vanwege de observationele aard van deze twee onderzoeken, waarin pas op de markt gebrachte, gecombineerde orale anticonceptiva werden vergeleken met een comparatorgroep, was er geen beperking van de comparatorgroep tot specifieke orale hormonale combinaties. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg schreven CPA/EE (2 mg/0,035 mg)-gebruikers in voor de onderzoeken omdat in veel Europese landen bij CPA/EE (2 mg/0,035 mg) staat vermeld dat het kan worden gebruikt voor anticonceptie bij vrouwen die behandeling voor androgeenafhankelijke huidandoeningen nodig hebben.

INAS-OC

INAS-OC is een prospectief, actief bewakingsonderzoek zonder interventie dat is opgezet om het risico van korte- en langetermijngebruik van YAZ (3 mg drospirenon/0,020 mg ethinyloestradiol), Yasmin (3 mg drospirenon/0,030 mg ethinyloestradiol) en van orale anticonceptiva en CPA/EE (2 mg/0,035 mg) te bepalen, uitgevoerd in 6 Europese landen en de Verenigde Staten. De primaire resultaten van belang zijn cardiovasculaire voorvallen, in het bijzonder de incidentie van VTE en ATE, tijdens gebruik als orale anticonceptie. In het onderzoek werden in totaal 1672 gebruikers van CPA/EE (2 mg/0,035 mg)-bevattende preparaten ingeschreven die 7,5% van de totale onderzoekspopulatie vertegenwoordigden.

In dit onderzoek meldde ongeveer 60% van de vrouwen aan wie een CPA/EE-bevattend preparaat werd voorgeschreven, in de baseline-vragenlijst specifiek dat hun CPA/EE (2 mg/0,035 mg)-voorschrift voor acne en/of polycysteus-ovariumsyndroom (PCOS) was. Dit is ondanks het feit dat met de criteria voor opname in het onderzoek in hoge mate werd geselecteerd op patiënten bij wie anticonceptie de oorspronkelijke reden voor het consult zou moeten zijn geweest. Het feit dat de vrouwen zich het verband met acne/PCOS herinnerden, geeft aan dat tijdens het bezoek de behoefte aan behandeling van de huidandoening/hyperandrogynie van de individuele vrouw specifiek werd besproken, en de drijvende factor was voor het voorschrijven van CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

INAS-SCORE

INAS-SCORE werd begonnen na de lancering van Qlaira (diënogest/oestradiolvaleraat, step-down-dosisregime) in Europa (september 2009) en de V.S. (oktober 2010), en is een prospectief veiligheidsonderzoek na goedkeuring zonder interventie dat wordt uitgevoerd in Oostenrijk, Frankrijk, Duitsland, Italië, Polen, Zweden, V.K. en de V.S. In het onderzoek (dat momenteel loopt) wordt ernaar gestreefd de risico's te bepalen van korte- en langetermijngebruik van Qlaira (diënogest/oestradiolvaleraat, step-down-dosisregime) en van orale anticonceptiva, waaronder CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

In totaal werden 1094 gebruikers van CPA-bevattende preparaten voor het onderzoek ingeschreven, die 5,5% van de totale onderzoekspopulatie vertegenwoordigden op basis van het 6^e tussentijdse verslag van dit lopende onderzoek.

Bij dit onderzoek herinnerde bijna 67% van de vrouwen die CPA-bevattende preparaten waren voorgeschreven zich na de bespreking met hun arts dat hun individuele voorschrift was bedoeld voor acne en/of PCOS, wat aangeeft dat de huidaandoening tijdens de counseling werd besproken en werd genoemd als de belangrijkste reden voor het voorschrijven van CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

De MAH merkte op dat gegevens uit deze twee onderzoeken aangeven dat, zelfs wanneer de primaire reden voor het consult bijna zeker anticonceptie was, 63% van de voorschriften voor CPA/EE (2 mg/0,035 mg) door de patiënten zélf in verband kon worden gebracht met acne en/of andere hyperandrogene aandoeningen. Er zou directe ondervraging door de voorschrijvend arts nodig zijn om het ware aandeel hiervan te weten te komen. Dergelijke gegevens werden in geen enkel onderzoek verzameld, en daarom moet deze beperking in de opzet niet worden vergeten bij het interpreteren van de gegevens.

Cohortstudies

De MAH verschaftte een overzicht van 6 cohortstudies (waarvan 2 met aanvullende geneste 'case-control'-analyses) en 7 'case-control'-onderzoeken waarin het met CPA/EE geassocieerde risico op VTE werd bepaald en één cohortstudie waarin het met CPA/EE geassocieerde risico op ATE werd bepaald. Bij deze onderzoeken werd het risico op VTE onder CPA/EE-gebruikers vergeleken met het risico op VTE van niet-gebruikers, alsook van verschillende typen gecombineerde orale anticonceptiva (COC's). Er worden geen vergelijkende veiligheidsgegevens vs. producten die zijn geregistreerd voor de behandeling van acne/hirsutisme/PCOS gepresenteerd.

Geen van de onderzoeken geeft informatie over het percentage dodelijke gevallen van VTE onder CPA/EE-gebruikers, behalve het onderzoek van Seaman van 2003 waarin wordt aangegeven dat geen van de 179 VTE-voorvallen, waaronder de 23 voorvallen onder degenen die aan CPA/EE (2 mg/0,035 mg) waren blootgesteld, fataal was.

In verscheidene observationele onderzoeken werd het risico op VTE met het gebruik van CPA/EE (2 mg/0,035 mg) bepaald. In de onderzoeken wordt een aanzienlijke variabiliteit aangetoond in het relatieve risico vergeleken met niet-gebruikers of andere COC's en in het absolute risico op VTE. In vroege onderzoeken wordt gemeld dat het risico op (idiopathische) VTE bij gebruikers van CPA/EE hoger is in vergelijking met gebruikers van respectievelijk levonorgestrel-bevattende COC of conventionele COC, met een laag gehalte aan oestrogeen (< 50 µg) (Vasilakis-Scaramozza & Jick, 2001, Seaman *et al.*, 2003). Daaropvolgende onderzoeken (Lidegaard *et al.* 2003, Seaman *et al.* 2004), waarbij het laatstgenoemde onderzoek de kwestie van confounding behandelt, concludeerden dat het absolute risico op VTE onder vrouwen die CPA/EE gebruiken, niet significant hoger is dan voor vrouwen die COC's gebruiken. Recentere onderzoeken waarin het risico op VTE bij gebruikers van verschillende COC's en CPA/EE werd bepaald (waaronder Lidegaard 2009, Hylckama 2009), bevatten grote methodologische fouten (ontbrekende gegevens voor confounders) die twijfel doen rijzen over de geldigheid van hun conclusies. Bovendien kunnen gebruikspatronen van CPA/EE en COC's voor orale anticonceptie in aanzienlijke mate verschillen.

Het is waarschijnlijk dat onderbreking en hervatting vaker voorkomt voor CPA/EE (2 mg/0,035 mg) die wordt geïndiceerd voor de behandeling van androgeenafhankelijke ziekten zoals acne en waarvoor het productetiket aangeeft dat het geneesmiddel kan worden gestaakt na verbetering van de symptomen en kan worden hervat in het geval van het terugkomen van de symptomen. Zoals blijkt uit recente gegevens is hervatting of verandering van COC-gebruik na onderbreking geassocieerd met een

bovenmatig risico. In het algemeen is er geen overtuigend bewijs voor een hoger risico op VTE met CPA/EE (2 mg/0,035 mg) in vergelijking met COC's, waaronder die welke levonorgestrel bevatten.

Epidemiologische onderzoeken hebben gewezen op een associatie tussen het gebruik van COC's in het algemeen en een verhoogd risico op arteriële trombotische en trombo-embolische ziekten, zoals myocardinfarct, en op cerebrovasculaire accidenten. Deze voorvallen komen zelden voor. Arteriële trombo-embolische voorvallen kunnen levensbedreigend zijn of een fataal resultaat hebben. Er zijn slechts schaarse gegevens over arteriële trombotische en trombo-embolische ziekten met CPA/EE (2 mg/0,035 mg) of cyproteronacetaat alléén. In een recent onderzoek (Lidegaard, 2012) zijn de resultaten van de vergelijkende analyses van het relatieve risico voor trombotische beroerte en myocardinfarct tussen de verschillende progestinen, waaronder levonorgestrel, en niet-gebruik, in dezelfde orde van grootte, en vertonen ze ook geen verschillen tussen de verschillende progestinen. Bovendien wordt met betrekking tot CPA/EE (2 mg/0,035 mg) vs. niet-gebruik statistische significantie zelfs niet bereikt.

Meldingen na het in de handel brengen

Trombo-embolische voorvallen zijn bekende, zeldzame bijwerkingen die geassocieerd zijn met het gebruik van oestrogeen-progestageen-bevattende preparaten waaronder CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

De MAH van het oorspronkelijke geneesmiddel heeft in de jaarlijkse periodieke veiligheidsupdates (PSUR's) voor CPA/EE informatie ingediend over trombo-embolische voorvallen. Met ingang van de laatste PSUR (rapportageperiode 1 juni 2011 - 31 mei 2012, DLP = 31 mei 2012) bedroeg de gerapporteerde frequentie van alle (arteriële, veneuze en niet-gespecificeerde) trombotische/trombo-embolische voorvallen die tijdens de rapportageperiode waren ontvangen, 1,3 per 100 000 vrouwjaren. Vergeleken met een corresponderende gerapporteerde frequentie die varieert tussen 0,8 en 1,5 per 100 000 vrouwjaren tijdens de zes PSUR-perioden daarvoor, zijn er geen aanwijzingen voor een in totaal toegenomen gerapporteerde frequentie van trombotische/trombo-embolische voorvallen. De gerapporteerde frequentie is lager dan de incidentie van VTE zoals gemeld in epidemiologische onderzoeken.

Voor de periode sinds de wereldwijde lancering van CPA/EE (2 mg/0,035 mg) tot en met 30 januari 2013 werden 968 gevallen (ernstige (93%) en niet-ernstige (7%)), medisch bevestigde (85%) en niet-medisch bevestigde (15%) gerapporteerde trombotische/trombo-embolische voorvallen, ongeacht hun aard (arterieel, veneus en niet-gespecificeerd)) die voorkwamen bij vrouwelijke patiënten door de MAH ontvangen uit wereldwijde bronnen. Eén van deze 968 meldingen was afkomstig van klinische proef ME94162 / AI58. Deze 968 gevallen omvatten 7% van het totale aantal bijwerkingenrapporten die cumulatief tot en met 30 januari 2013 zijn ontvangen (n = 13.875 in totaal).

CPA/EE (2 mg/0,035 mg) werd bij 40% van de gevallen voorgeschreven volgens de indicatie (d.w.z. androgene symptomen) en bij 31% off-label voorgeschreven (als anticonceptivum of voor menstruele onregelmatigheden). Bij 30% van de gevallen was de indicatie voor het voorschrijven onbekend.

Het totale wereldwijde spontaan gerapporteerde percentage voor alle gevallen waarbij een trombotisch/trombo-embolisch voorval werd gemeld, bedraagt 1,3 per 100 000 vrouwjaren. De schatting is gebaseerd op de berekende wereldwijde blootstelling van patiënten van 75.417.345 vrouwjaren en 968 ontvangen TE-meldingen over de hele wereld.

De leeftijd werd vermeld voor 877 van de 968 (90,6%) patiënten. Patiënten waren tussen de 13 en 63 jaar oud (gemiddelde 27 jaar, mediaan 25 jaar) ten tijde van het voorval. 88 (9,1%) bijwerkingenrapporten verwezen naar patiënten jonger dan 18 jaar, 639 (66%) patiënten waren tussen de 18 en 35 jaar oud en 150 (15,5%) rapporten verwezen naar patiënten ouder dan 35 jaar. Voor 91 (9,4%) patiënten werd geen leeftijd vermeld.

Gewicht en lengte werden vermeld voor 258 (26,7%) van de 968 patiënten. De BMI voor deze patiënten was tussen de 15 en 54 (gemiddelde 24, mediaan 23), terwijl een BMI hoger dan 30 kg/m² werd gedocumenteerd in 33 (3,4%) van deze rapporten.

De meeste rapporten waren van patiënten tussen de 18 en 35 jaar oud (66%). Dit duidt niet op een hogere incidentie in deze leeftijdsgroep maar slechts op een hoger gerapporteerd percentage in deze leeftijdsgroep, omdat de blootstelling van patiënten niet in leeftijdscategorieën werd verschaft.

Bijkomende geneesmiddelen

Voor 879 (90,8%) van de 968 TE-gevallen was CPA/EE (2 mg/0,035 mg) het enige verdachte geneesmiddel. CPA/EE (2 mg/0,035 mg) wordt vaak gebruikt in combinatie met cyproteron 10 mg (CPA 10 mg) in verschillende dagelijkse doses om antiandrogene effecten te verhogen. Daarom omvatten teruggevonden gevallen van gerapporteerde TE-bijwerkingen uit wereldwijde bronnen ook gevallen die voorkomen in associatie met CPA/EE (2 mg/0,035 mg) in combinatie met CPA 10 mg (n = 48 [5%] gevallen in totaal). De gecombineerde therapie met CPA/EE en CPA 10 mg heeft een ander veiligheidsprofiel, zoals tot uiting komt in de etikettering van CPA 10 mg.

Verder werd gelijktijdig gebruik van een ander hormonaal anticonceptivum waarvan werd gemeld dat het een aanvullend verdacht geneesmiddel was, gedocumenteerd in 21 (2,2%) van de verkregen TE-gevallen; 20 patiënten kregen gelijktijdig verschillende COC's en bij één geval werd gelijktijdig gebruik van een spiraaltje (IUD) (levonorgestrelafgevend intra-uterien systeem) gemeld.

Bovendien werden medeverdachte geneesmiddelen, zoals citalopram, thalidomide, olanzapine, antineoplastische middelen, natalizumab, methylprednisolonnatriumsuccinaat, antibiotica of isotretinoïne gemeld voor 20 (2,1%) patiënten.

Niet-fatale gevallen

Bij 892 (92,1%) van de 968 gevallen werd niet-fatale TE in associatie met het gebruik van CPA/EE (2 mg/0,035 mg) gemeld, waarvan 760 medisch werden bevestigd. Dit komt overeen met een wereldwijd, spontaan gerapporteerd percentage van 1,2 rapporten van niet-fatale TE per 100 000 vrouwjaren met CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

Fatale gevallen

In totaal werden in 76 (7,9%) van de 968 bijwerkingenrapporten met TE-voorvallen fatale resultaten gemeld; 66 waren medisch bevestigd en 10 waren niet medisch bevestigde consumentenrapporten.

Dit komt overeen met het wereldwijde, spontaan gerapporteerde percentage van 0,10 rapporten van fatale TE per 100 000 vrouwjaren met CPA/EE (2 mg/0,035 mg). Van deze 76 rapporten werden bij 67 (88,2%) gevallen longembolie met of zonder gemelde diepveneuze trombose (DVT) of niet-gespecificeerde trombose gemeld; in 8 (10,5%) rapporten werden cerebrale voorvallen beschreven en bij 1 (1,3%) werden voorvallen gemeld van dyspneu, verspreide intravasculaire coagulatie en circulatiestoornissen in de context van multiorgaanfalen, acuut leverfalen, hepatisch coma, beenmergfalen, fungale sepsis, pneumonie en hematofagische histiocytose bij een vrouwelijke patiënt met een conditie van alcoholmisbruik, acute myeloïde leukemie, polychemotherapie en antibioticatherapie. Er waren geen gevallen waarbij ATE met een fataal resultaat werd gemeld.

Arteriële trombo-embolische voorvallen

Bij een totaal van 52 (5,4%) van 968 teruggevonden gevallen werden één of meer ATE's in associatie met het gebruik van CPA/EE (2 mg/0,035 mg) gemeld.

Dit komt overeen met een gerapporteerd percentage van 0,07 bijwerkingenrapporten per 100 000 vrouwjaren met CPA/EE (2 mg/0,035 mg). De schatting is gebaseerd op de berekende blootstelling van patiënten van 75.417.345 vrouwjaren en 52 rapporten van arteriële embolische en trombotische voorvallen wereldwijd.

Er waren geen gevallen waarbij ATE met een fataal resultaat werd gemeld.

Veneuze trombo-embolische voorvallen

Bij een totaal van 789 (81,5%) van 968 teruggevonden gevallen werden één of meer VTE's in associatie met het gebruik van CPA/EE (2 mg/0,035 mg) gemeld.

Dit komt overeen met een gerapporteerd percentage van 1,05 bijwerkingenrapporten per 100 000 vrouwjaren met CPA/EE (2 mg/0,035 mg). De schatting is gebaseerd op de berekende blootstelling van patiënten van 75.417.345 vrouwjaren en 789 rapporten van veneuze embolische en trombotische voorvallen wereldwijd.

Informatie die is ontvangen na de sluitingsdatum van 30 januari 2013

Volgend op de aandacht in de media na het beginnen van de verwijzingsprocedure werd een aantal rapporten reciproque ingediend. In totaal werden 175 gevallen (alle ernstig, medisch bevestigd (38,3%, n=67 in totaal) en niet-medisch bevestigd (61,7%, n=108 in totaal)) waarbij trombotische/trombo-embolische voorvallen (TE) werden gemeld, ongeacht hun aard (arterieel, veneus en niet-gespecificeerd) en die voorkwamen bij vrouwelijke patiënten in associatie met CPA/EE (2 mg/0,035 mg), door de MAH ontvangen uit wereldwijde bronnen, naast de 968 TE-gevallen die in de hoofdanalyse werden gepresenteerd. Van deze 175 gevallen werd bij 15 een fataal resultaat gemeld (4 medisch bevestigd en 11 niet-medisch bevestigde consumentenrapporten).

Het bijgewerkte totale aantal gevallen tot en met 6 maart 2013 bedraagt 1143 rapporten met TE.

Het totale wereldwijde spontaan gerapporteerde percentage voor alle gevallen waarbij op het data lock point (DLP) van 6 maart 2013 een TE-voorval werd gemeld, wordt geschat op 1,5 per 100 000 vrouwjaren, 1,4 niet-fatale TE-rapporten per 100 000 vrouwjaren en 0,1 fatale TE-rapporten per 100 000 vrouwjaren met CPA/EE (91 fatale gevallen (8%) in totaal van 1143 gevallen).

Samenvattend, de trombo-embolische voorvallen zijn bekende bijwerkingen die geassocieerd zijn met het gebruik van oestrogeen-progestageen-bevattende preparaten. Een verhoogd risico op trombotische/trombo-embolische voorvallen (die fataal kunnen zijn in 1-2% van de gevallen) wordt vermeld in het Core Company Data Sheet (CCDS) voor CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

Bovendien werd door het PRAC in het gedeelte over circulatiestoornissen informatie met betrekking tot verandering of hervatting aanbevolen. Meer in het bijzonder is het bovenmatige risico op VTE het hoogst tijdens het eerste jaar waarin een vrouw voor het eerst CPA/EE (2 mg/0,035 mg) gebruikt, of wanneer dit gebruik wordt hervat of veranderd na een pilvrij interval van ten minste een maand.

b. Off-label gebruik

Het off-label gebruik werd gedefinieerd volgens de therapeutische indicaties voor CPA/EE (2 mg/0,035 mg), omdat op basis van de nationale reacties van gezondheidsinstanties op de in 2002 uitgevoerde productbeoordeling van de Werkgroep Geneesmiddelenbewaking (PhVWP) van EMA de bewoordingen voor de indicaties van de SmPC van land tot land verschillen.

Off-label gebruik zou voornamelijk neerkomen op het voorschrijven van CPA/EE (2 mg/0,035 mg) als een anticonceptivum bij patiënten die geen acnebehandeling nodig hebben. Er werden verscheidene databases geraadpleegd.

De IMS-gegevens inzake voorschriften hebben een beperkte waarde omdat ze geen categorie omvatten van "anticonceptie in de afwezigheid van acne". Verder voorzien de gegevens niet systematisch in informatie over de medische geschiedenis van de patiënt (bv. geschiedenis van acne of hyperandrogene symptomen) of klinische bevindingen, omdat artsen de neiging hebben om de minimaal verplichte informatie voor de IMS in te vullen. Deze ontbrekende informatie zou essentieel zijn voor het bepalen van de ware redenen van de voorschrijvers voor het verkiezen van het ene product boven een ander.

Cegedim Promotional-gegevens laten zien dat 32% wordt gebruikt bij alleen anticonceptie, terwijl Longitudinal-gegevens aantonen dat 3,4% wordt gebruikt bij alleen anticonceptie; de Pharmalink Panel-gegevens voor Duitsland duiden op 53% anticonceptioneel gebruik, waarvan bij 75% als reden acne werd opgegeven en bij 25% andere redenen.

Opgemerkt dient te worden dat bij polycysteus-ovariumsyndroom (PCOS), dat door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg (HCP's) wordt vermeld als een indicatie, het gebruik wordt weerspiegeld van CPA/EE voor de behandeling van androgeengerelateerde symptomen van PCOS zoals acne of hirsutisme.

De IMS Prescriptions Insight Data voor Frankrijk (baten/risicobeoordeling van ANSM, 5 februari 2013) suggereren dat CPA/EE (2 mg/0,035 mg)-bevattende geneesmiddelen worden voorgeschreven voor anticonceptie.

Dit is het geval bij 54% van de voorschriften (60%) die door huisartsen worden uitgeschreven (d.w.z. 32,4% van alle voorschriften) en bij 75% van de voorschriften (36%) die door gynaecologen worden uitgeschreven (27,8% van alle voorschriften), wat impliceert dat ongeveer 60% van alle Franse voorschriften voor CPA/EE (2 mg/0,035 mg) verband houdt met anticonceptie en daarom off-label gebruik zou zijn, rekening houdend met het feit dat in Frankrijk de indicatie alleen acne is.

Twee grote, lopende onderzoeken inzake bewaking na het in de handel brengen (INAS-OC en INAS-SCORE) leveren bijkomende gegevens op over het gebruik van CPA/EE. In deze onderzoeken wordt de veiligheid onderzocht van respectievelijk de gecombineerde orale anticonceptiva YAZ (3 mg drospirenon/0,020 mg ethinyloestradiol) en Qlaira (diënogest/oestradiolvaleraat, step-down-dosisregime). Hormoonpreparaten die CPA/EE bevatten, waren een onderdeel van de comparatorarmen in deze onderzoeken.

Deze onderzoeken verschaffen wat informatie over het gebruik van CPA/EE (2 mg/0,035 mg) als een anticonceptivum.

Bij het INAS-OC-onderzoek betreft 28,1% van het gebruik anticonceptie, op een totaal van 1672 gebruikers van CPA-bevattende preparaten die in het onderzoek zijn ingeschreven en die 7,5% van de totale onderzoekspopulatie vertegenwoordigen. Bij dit onderzoek meldde ongeveer 60% van de vrouwen die een CPA-bevattend preparaat kregen voorgeschreven, in de baselinevragenlijst specifiek dat hun CPA/EE (2 mg/0,035 mg)-voorschrift te maken had met acne en/of PCOS.

Bij het INAS-SCORE-onderzoek betreft 20,2% van het gebruik anticonceptie, op een totaal van 1094 gebruikers van CPA-bevattende preparaten die 5,5% van de totale onderzoekspopulatie vertegenwoordigen.

Gegevens uit deze twee onderzoeken geven aan dat, zelfs wanneer de primaire reden voor het consult bijna zeker anticonceptie is, 63% van de voorschriften voor CPA/EE (2 mg/0,035 mg) door de patiënten zelf in verband kon worden gebracht met acne en/of andere hyperandrogene aandoeningen.

Het is duidelijk dat bij de huidige goedgekeurde indicaties in de EU off-label gebruik wordt waargenomen. Volgens de IMS-gegevens van 2012 die door 16 Europese landen zijn uitgebracht, varieert het percentage CPA/EE (2 mg/0,035 mg)-voorschriften bij acne van 0 tot 54% met een

mediaan bij 9%. Het PRAC heeft alle bovengenoemde gegevens voor de CPA/EE (2 mg/0,035 mg)-bevattende geneesmiddelen in aanmerking genomen en aanbevolen om de indicatie van de producten te verhelderen.

Conclusies over de veiligheid

Samenvattend: het PRAC heeft alle thans beschikbare veiligheidsgegevens voor de CPA/EE (2 mg/0,035 mg)-bevattende geneesmiddelen in aanmerking genomen en aanbevolen om deze producten te contra-indiceren bij patiënten met een geschiedenis van of erfelijke aanleg voor veneuze trombose. Bovendien benadrukte het PRAC dat deze producten niet gelijktijdig met andere hormonale anticonceptiva zouden moeten worden gegeven, en ook dat de noodzaak om de behandeling voort te zetten periodiek zou moeten worden geëvalueerd, wetend dat de tijd tot verlichting van de symptomen ten minste drie maanden is.

Klinische werkzaamheid

CPA/EE (2 mg/0,035 mg)-bevattende geneesmiddelen hebben antiandrogene effecten. De effecten op hirsutisme en seborroe zijn voornamelijk bestudeerd in de context van de behandeling van acne en/of polycysteus-ovariumsyndroom (PCOS).

Bij vrouwen met androgene aandoeningen waarbij de huid gevoelig is, wordt de werkzaamheid bij matige en ernstige acne met/zonder seborroe en/of hirsutisme aangetoond in meer dan 30 gesponsorde en niet-gesponsorde proeven, waaronder vergelijkende proeven, niet-gecontroleerde proeven en pilotonderzoeken. De tijd tot verlichting van de symptomen is ten minste drie maanden en de effecten zijn duidelijker met een langere behandelingsduur.

a. Behandeling van hirsutisme

Voor de behandeling van hirsutisme alléén (voornamelijk bij PCOS-patiënten) toonden 13 onderzoeken werkzaamheid versus andere behandelingen aan. Een recent gepubliceerd onderzoek waarin CPA/EE (2 mg/0,035 mg) en drospirenon/EE, en desogestrel/EE werden vergeleken, toonde aan dat na 6 maanden deze geneesmiddelen even werkzaam waren, maar na 12 maanden vertoonde CPA/EE (2 mg/0,035 mg) het sterkste antiandrogene effect, gevolgd door drospirenon/EE, en desogestrel/EE als de zwakste. Dit wordt verwacht met het oog op de verschillen in antiandrogene eigenschappen van cyproteron, drospirenon en desogestrel. Cyproteron heeft de sterkste antiandrogene activiteit.

In het Cochrane-overzicht met betrekking tot de behandeling van hirsutisme kwamen negen klinische onderzoeken in aanmerking voor meetelling. In slechts één onderzoek werd de werkzaamheid van CPA/EE (2 mg/0,035 mg) versus placebo geëvalueerd. In dat onderzoek was er een significante subjectieve verbetering in hirsutisme, maar er werd geen objectieve evaluatie uitgevoerd.

In vergelijking met andere opties voor medische behandeling werden er geen klinische verschillen wat betreft hirsutisme gedetecteerd wanneer CPA/EE (2 mg/0,035 mg) werd vergeleken met andere geneesmiddelen (spironolacton, finasteride, GnRH-analogons, ketoconazol). Het enige verschil in klinisch resultaat was een significant verbeterde Ferriman en Gallwey (FG)-score op 12 maanden wanneer cyproteronacetaat werd vergeleken met flutamide.

b. Seborroe

Seborroe is voornamelijk geëvalueerd in de context van acne. Het effect van CPA/EE (2 mg/0,035 mg) op seborroïsche symptomen, zoals een vette huid en vet haar, begint na 3-4 cycli van behandeling, en de resultaten zijn duidelijker met een langere behandeling. Net als bij de behandeling van acne variëren de percentages verbetering per onderzoek, en hangen ze af van de methoden die zijn toegepast voor de evaluatie van de effecten.

c. Alopecia androgenetica

De gegevens over de werkzaamheid van CPA/EE bij alopecia androgenetica zijn, behalve het werkingsmechanisme, beperkt tot één klein onderzoek (DeCecco L *et al.*, 1987), waarin een aantal beperkte heilzame effecten werd opgemerkt.

d. Acne zonder androgene kenmerken

Met betrekking tot acne zonder androgene kenmerken is er één onderzoek waarin CPA/EE werd vergeleken met het systemische antibioticum tetracycline, en er werd een vergelijkbare werkzaamheid aangetoond (Greenwood R, *et al.*, 1985). In twee onderzoeken (A18566, 2004, Palombo-Kinne E, *et al.*, 2009) waarin CPA/EE (2 mg/0,035 mg) met een diënogest-bevattend gecombineerd oraal anticonceptivum en met een norgestimaat-bevattend gecombineerd oraal anticonceptivum werd vergeleken, werd ook een vergelijkbare werkzaamheid aangetoond.

In twee onderzoeken werd CPA/EE (2 mg/0,035 mg) vergeleken met levonorgestrel/EE (LNG/EE). De resultaten gaven aan dat na een behandeling van 6 maanden de werkzaamheid van CPA/EE (2 mg/0,035 mg) superieur was en statistisch significant beter dan die van LNG/EE.

In het recente Cochrane-overzicht (Arowojolu, AO. *et al.*, 2012), waarin de werkzaamheid van gecombineerde orale anticonceptiva bij acne werd geëvalueerd, werd gemeld dat betreffende de verschillen in de vergelijkende effectiviteit van de anticonceptiva de gegevens te beperkt waren voor een afdoende vergelijking. Gebaseerd op het beste beschikbare bewijs concludeerden de auteurs echter dat de behandeling die cyproteronacetaat bevatte, de acne sterker verbeterde dan een levonorgestrel-bevattende behandeling; dat behandeling met cyproteronacetaat betere acneresultaten vertoonde dan een behandeling met desogestrel, maar dat de onderzoeken strijdige resultaten produceerden; en ten slotte dat de drospirenon-bevattende behandeling effectiever bleek te zijn dan een norgestimaat- of nomegestrolacetaat-bevattende behandeling maar minder effectief dan behandeling met cyproteronacetaat.

e. Anticonceptioneel effect

Het anticonceptionele effect van CPA/EE (2 mg/0,035 mg) werd ten tijde van de goedkeuring onderzocht in verscheidene onderzoeken. De totale Pearl-index voor CPA/EE (2 mg/0,035 mg) in een grote klinische proef was 0,12, met een bovenste 95%-betrouwbaarheidslimiet van 0,44. De berekeningen voldeden aan de nauwkeurigheidseisen van het Richtsnoer inzake klinisch onderzoek van steroïdale anticonceptiva bij vrouwen².

Tabel 1 Pearl-index op basis van gegevens van klinische proeven met CPA/EE (2 mg/0,035 mg) (Onderzoek 8186, Aydinlik *et al.*, 1990)

	Falen van de methode	Totaal
aantal cycli	20.746*	21.196
aantal zwangerschappen	0	2
Pearl-index	0	0,1226647
tweezijdig 95%-betrouwbaarheidsinterval	0; 0,2311345	0,01485552; 0,4430523

*berekend als het totale aantal cycli, n=21.196, minus het aantal cycli, n=450, waarbij medicatie werd gemist.

² Richtsnoer inzake klinisch onderzoek van steroïdale anticonceptiva bij vrouwen. EMEA/CPMP/EWP/519/98 Rev 1., (2005)

Bovendien werd het anticonceptionele effect van CPA/EE (2 mg/0,035 mg) onderzocht in een Europees Active Surveillance (EURAS)-onderzoek. De vergelijking van de Pearl-indices in het EURAS-onderzoek toonde aan dat de Pearl-index van CPA/EE (2 mg/0,035 mg) 0,37 was (95% BI 0,19-0,65), die vergelijkbaar is met de index die werd verkregen voor goedgekeurde gecombineerde anticonceptiva (die variëren van 0,48 tot 0,63).

Conclusies over de werkzaamheid

Het PRAC heeft alle cumulatieve gegevens over werkzaamheid en veiligheid die werden ingediend voor de indicaties acne en seborroe, hirsutisme en alopecia, in aanmerking genomen. Het heeft ook de beschikbare gegevens met betrekking tot het hormonale anticonceptionele effect van CPA/EE (2 mg/0,035 mg)-bevattende geneesmiddelen vermeld. Het PRAC is van mening dat de baten van CPA/EE (2 mg/0,035 mg)-bevattende geneesmiddelen blijven opwegen tegen de risico's bij de behandeling van met androgeengevoeligheid verband houdende matige tot ernstige acne (met of zonder seborroe) en/of hirsutisme, bij vruchtbare vrouwen. Voor de behandeling van acne dienen de geneesmiddelen alleen te worden gebruikt nadat topische therapie of systemische behandelingen met antibiotica zijn mislukt. Voor de aandoening alopecia concludeerde het PRAC, met het oog op de zeer beperkte gegevens inzake werkzaamheid, dat de baten/risicoverhouding niet gunstig is en dat daarom deze geneesmiddelen bij deze therapeutische indicatie niet langer zouden moeten worden geïndiceerd.

Risicobeperkende maatregelen

Als onderdeel van de risicobeperkende maatregelen heeft het PRAC een bijgewerkte indicatie vastgesteld waarbij rekening werd gehouden met alle gegevens en waarbij duidelijk werd gemaakt voor welke aandoeningen deze producten worden geïndiceerd.

Met het oog op de risico's op VTE en ATE was het PRAC van mening dat er behoefte was aan de garantie dat alle relevante informatie voor het veilige gebruik van deze producten zou worden toegepast bij alle goedgekeurde producten, en bereikte daarom een akkoord over de bewoording voor alle desbetreffende gedeelten die handelden over het risico op VTE/ATE.

Het PRAC onderschreef een Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) om het resultaat van de onderhavige herziening bekend te maken en om de bijgewerkte indicatie aan de beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg mede te delen, alsook om het risico op de trombo-embolische voorvallen te benadrukken.

Het PRAC stemde er ook mee in dat een risicobeheerplan zou moeten worden ingediend, omdat voor deze geneesmiddelen geen EU-programma voor risicobeheer van kracht is.

Het PRAC vroeg bovendien om de verstrekking van een onderzoeksprotocol bij de indiening van het risicobeheerplan, voor een onderzoek naar geneesmiddeltoepassing (DUS) om bij representatieve groepen voorschrijvers de voorschrijfpraktijken voor deze geneesmiddelen tijdens typisch klinisch gebruik beter te kunnen karakteriseren, en om de belangrijkste redenen voor het voorschrijven te kunnen bepalen.

Verder vroeg het PRAC om de indiening van het protocol van een veiligheidsonderzoek na toelating (PASS) bij de indiening van het risicobeheerplan, om de effectiviteit van de risicobeperkende activiteiten te evalueren.

Ten slotte verzocht het PRAC om bij de indiening van het risicobeheerplan educatief materiaal in te dienen. Dit betrof, voor voorschrijvers, materiaal over de risico's op VTE's en ATE's en, voor patiënten, materiaal om bekend te raken met de symptomen van VTE's en ATE's. Dit was ook een van de belangrijkste punten die het PRAC door de bijeenkomst van deskundigen werd aangeraden.

Baten / risicoverhouding

Het PRAC concludeerde dat de baten/risicoverhouding van cyproteronacetaat/ethinyloestradiol (2 mg/0,035 mg)-bevattende geneesmiddelen gunstig is, omdat de baten blijven opwegen tegen de risico's bij de behandeling van met androgeengevoeligheid verband houdende matige tot ernstige acne (met of zonder seborroe) en/of hirsutisme, bij vruchtbare vrouwen. Voor de behandeling van acne dienen de geneesmiddelen alleen te worden gebruikt nadat topische therapie of systemische behandelingen met antibiotica zijn mislukt. Bovendien vermeldde het PRAC dat deze geneesmiddelen hormonale anticonceptionele effecten hebben, en als zodanig wordt het gelijktijdige gebruik met een ander hormonaal anticonceptivum gecontra-indiceerd. Verder bereikte het PRAC een akkoord over andere wijzigingen in de productinformatie, aanvullende activiteiten met betrekking tot geneesmiddelenbewaking en risicobeperkende maatregelen om het risico op trombo-embolische voorvallen aan te pakken. Voor de aandoening alopecia concludeerde het PRAC, met het oog op de totale beschikbare gegevens inzake veiligheid, in het bijzonder met betrekking tot het risico op ernstige trombo-embolische voorvallen, en de zeer beperkte gegevens inzake werkzaamheid, dat de baten/risicoverhouding niet gunstig is en dat daarom deze geneesmiddelen bij deze therapeutische indicatie niet langer zouden moeten worden geïndiceerd.

Algemene conclusie en voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen

Na de kwestie zoals uiteengezet in het bijgevoegde verwijzingsbeoordelingsrapport te hebben overwogen, doet het PRAC de aanbeveling dat

- a. de houders van de vergunning voor het in de handel brengen een veiligheidsonderzoek na toelating sponsoren, alsook een follow-upevaluatie van de resultaten van dat onderzoek uitvoeren;
- b. de houders van de vergunning voor het in de handel brengen risicobeperkende maatregelen invoeren;
- c. de vergunningen voor het in de handel brengen worden gewijzigd.

Het PRAC was van mening dat een Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) nodig was om het resultaat van het onderhavige overzicht bekend te maken.

Het PRAC deed ook de aanbeveling dat de MAH binnen 3 maanden na het besluit tot deze procedure een compleet risicobeheerplan (RMP) indient. Het protocol van het onderzoek naar geneesmiddeltoepassing om bij representatieve groepen voorschrijvers de voorschrijfpraktijken voor de geneesmiddelen tijdens typisch klinisch gebruik beter te kunnen karakteriseren, en om de belangrijkste redenen voor het voorschrijven te kunnen bepalen, dient ook te worden ingediend als onderdeel van het RMP.

Het PRAC concludeerde dat de baten/risicoverhouding van cyproteronacetaat/ethinyloestradiol (2 mg/0,035 mg)-bevattend(e) geneesmiddel(en) bij de behandeling van met androgeengevoeligheid verband houdende matige tot ernstige acne (met of zonder seborroe) en/of hirsutisme bij vruchtbare vrouwen, afhankelijk van de overeengekomen beperkingen, waarschuwingen, andere wijzigingen van de productinformatie, aanvullende activiteiten met betrekking tot geneesmiddelenbewaking en aanvullende risicobeperkende maatregelen gunstig blijft.

Redenen voor de aanbeveling van het PRAC

Overwegende dat

- het PRAC de procedure krachtens artikel 107 decies van Richtlijn 2001/83/EG voor cyproteronacetaat/ethinyloestradiol (2 mg/0,035 mg)-bevattende geneesmiddelen in aanmerking heeft genomen;
- het PRAC alle beschikbare gegevens uit klinische onderzoeken, farmaco-epidemiologische onderzoeken, gepubliceerde literatuur, ervaringen inzake de veiligheid van cyproteronacetaat/ethinyloestradiol (2 mg/0,035 mg)-bevattende geneesmiddelen na het in de handel brengen, alsook indieningen van belanghebbenden, in het bijzonder met betrekking tot het risico op trombo-embolische voorvallen, opnieuw heeft bekeken;
- het PRAC het bekende risico op trombo-embolie van cyproteronacetaat/ethinyloestradiol (2 mg/0,035 mg)-bevattende geneesmiddelen heeft bevestigd, en de aanbeveling heeft gedaan tot duidelijke etikettering van de symptomen van trombo-embolische voorvallen, alsook van de risicofactoren voor trombo-embolische voorvallen;
- het PRAC ook alle cumulatieve gegevens over werkzaamheid en veiligheid, die werden ingediend voor de indicaties acne en seborroe, hirsutisme en alopecia, in aanmerking heeft genomen;
- het PRAC ook de beschikbare gegevens met betrekking tot het hormonale anticonceptionele effect van cyproteronacetaat/ethinyloestradiol (2 mg/0,035 mg)-bevattende geneesmiddelen heeft vermeld;
- het PRAC van mening is dat de baten van cyproteronacetaat/ethinyloestradiol (2 mg/0,035 mg)-bevattende geneesmiddelen blijven opwegen tegen de risico's bij de behandeling van met androgeengevoeligheid verband houdende matige tot ernstige acne (met of zonder seborroe) en/of hirsutisme, bij vruchtbare vrouwen. Voor de behandeling van acne dienen de geneesmiddelen alleen te worden gebruikt nadat topische therapie of systemische behandelingen met antibiotica zijn mislukt;
- het PRAC, met het oog op de thans beschikbare veiligheidsgegevens, ook in aanmerking heeft genomen dat, om een gunstige baten/risicoverhouding te handhaven voor de indicaties waarnaar hiervoor wordt verwezen, cyproteronacetaat/ethinyloestradiol (2 mg/0,035 mg)-bevattende geneesmiddelen zouden moeten worden gecontra-indiceerd bij patiënten met een geschiedenis van of erfelijke aanleg voor veneuze trombose. Het PRAC benadrukte bovendien dat deze producten niet gelijktijdig met andere hormonale anticonceptiva zouden moeten worden gegeven. Het PRAC deed ook de aanbeveling tot verdere wijzigingen van de productinformatie, waaronder het aangeven dat de noodzaak om de behandeling voort te zetten periodiek zou moeten worden geëvalueerd, wetend dat de tijd tot verlichting van de symptomen ten minste drie maanden is;
- het PRAC ook heeft geconcludeerd dat er verdere risicobeperkende maatregelen nodig waren zoals informatie voor patiënten en beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg. Ook een onderzoek naar geneesmiddeltoepassing om bij representatieve groepen voorschrijvers de voorschrijfpraktijken voor de geneesmiddelen tijdens typisch klinisch gebruik te karakteriseren, werd overwogen. Verder vroeg het PRAC om de uitvoering van een PASS, om de effectiviteit van de risicobeperkende activiteiten te evalueren;
- voor de aandoening alopecia het PRAC, met het oog op de totale beschikbare gegevens inzake veiligheid, in het bijzonder met betrekking tot het risico op ernstige trombo-embolische voorvallen, en de zeer beperkte gegevens inzake werkzaamheid, conform artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG heeft geconcludeerd dat de baten/risicoverhouding niet gunstig is en dat daarom deze geneesmiddelen bij deze therapeutische indicatie niet langer zouden moeten worden geïndiceerd,

deed het PRAC conform artikel 107 undecies, lid 3 van Richtlijn 2001/83/EG, bij meerderheid de aanbeveling dat

- a. de houders van de vergunning voor het in de handel brengen een veiligheidsonderzoek na toelating sponsoren, alsook een follow-upevaluatie van de resultaten van dat onderzoek uitvoeren; en ook een onderzoek naar geneesmiddeltoepassing sponsoren (zie bijlage IV – Voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen);
- b. de houders van de vergunning voor het in de handel brengen risicobeperkende maatregelen invoeren;
- c. de vergunningen voor het in de handel brengen van cyproteronacetaat/ethinyloestradiol (2 mg/0,035 mg)-bevattende geneesmiddelen (zie bijlage I) worden gewijzigd (in overeenstemming met de wijzigingen in de productinformatie zoals uiteengezet in bijlage III).

Standpunt van de CMD(h)

De CMD(h) bereikte, na de aanbeveling van het PRAC van 16 mei 2013 overeenkomstig artikel 107 duodecies, lid 1 en 2, van Richtlijn 2001/83/EG te hebben overwogen, een standpunt over de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning voor het in de handel brengen van cyproteronacetaat/ethinyloestradiol (2 mg/0,035 mg)-bevattende geneesmiddelen waarvoor de desbetreffende onderdelen van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter worden uiteengezet in bijlage III, afhankelijk van de vervulling van de in bijlage IV uiteengezette voorwaarden.