

Een Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) is een schrijven dat naar de gezondheidszorgbeoefenaars wordt gezonden door de farmaceutische firma's, om hen te informeren over mogelijke risico's, opgetreden tijdens het gebruik van bepaalde geneesmiddelen, alsook over de maatregelen of de aanbevelingen om deze risico's te beperken. De bedoeling van dit soort communicatie is de gezondheidszorgbeoefenaars zo goed mogelijk te informeren om de gebruiksveiligheid te verbeteren in het kader van het correct gebruik van geneesmiddelen. Voor de verspreiding dienen de firma's hun voorstel voor de DHPC voor te leggen aan de bevoegde autoriteiten ter goedkeuring.

Deze DHPC's zijn specifiek bestemd voor artsen en apothekers. Aangezien de DHPC's wel toegankelijk zijn voor het publiek, verzoeken wij patiënten die naar aanleiding van het vernemen van deze informatie vragen hebben, hun arts of apotheker te raadplegen.

Geneesmiddelen die 2 mg cyproteronacetaat en 35 µg ethinylestradiol bevatten: strengere waarschuwingen, nieuwe contra-indicaties en bijgewerkte indicatie

Postdatum 2013

Geachte Dokter,

Bayer SA-NV
J.E. Mommaertsiaan 14
1831 Diegem (Machelen)
Tel: +32.2.535.65.62

In overleg met het Europese geneesmiddelenbureau (EMA) en het federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (fagg) willen wij u graag informeren over het resultaat van een herziening van het gekende risico op trombo-embolische accidenten en de baten van geneesmiddelen die 2 mg cyproteronacetaat en 35 microgram ethinylestradiol bevatten. De evaluatie werd uitgevoerd door het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) van het EMA, naar aanleiding van bezorgdheid over het risico op veneuze en arteriële trombo-embolie (VTE en ATE) bij gebruik van deze geneesmiddelen.

Mithra Pharmaceuticals
Rue Saint Georges 5
4000 Liège
Tel: +32.4.349.28.22

Mylan bvba/sprl
Terhulpesteenweg 6A
1560 Hoeillaart
Tel: +32.2.658.61.00

Samenvatting

De aanbevelingen van het PRAC omvatten het volgende:

- Geneesmiddelen die cyproteronacetaat en ethinylestradiol bevatten zijn geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige androgeen-afhankelijke acne, te wijten aan de overgevoeligheid aan androgenen (met of zonder seborree) en/of hirsutisme bij vrouwen in hun vruchtbare leeftijd.
- Voor de behandeling van acne mogen geneesmiddelen die cyproteronacetaat en ethinylestradiol bevatten alleen worden gebruikt nadat lokale behandeling of systemische antibiotica behandeling heeft gefaald.
- Omdat geneesmiddelen die cyproteronacetaat en ethinylestradiol bevatten ook hormonale anticonceptiva zijn, mogen zij niet worden gebruikt in combinatie met andere hormonale anticonceptiva.
- Om het bewustzijn van het risico op en de risicofactoren voor trombo-embolie bij gebruik van geneesmiddelen die cyproteronacetaat en ethinylestradiol bevatten te verhogen (bijv. leeftijd, roken, immobilisatie), werden de waarschuwingen en voorzorgen betreffende dit risico strenger gemaakt.

Sandoz N.V.
Medialaan 40
1800 Vilvoorde
Tel: +32 2 752 59 06

3 DDD Pharma N.V.
Diestersteenweg 349
3510 Hasselt
Tel : +32.11.256732

Verdere informatie over de veiligheid en de aanbevelingen

Postdatum 2013

Het PRAC heeft alle beschikbare gegevens over het risico op trombo-embolie als ook de baten van geneesmiddelen die 2 mg cyproteronacetaat en 35 µg ethinylestradiol bevatten, geëvalueerd, met inbegrip van de gepubliceerde literatuur.

Bayer SA-NV

J.E. Mommaertslaan 14
1831 Diegem (Machelen)
Tel: +32.2.535.65.62

Het PRAC besluit dat het risico op VTE en ATE verhoogd is bij vrouwen die deze geneesmiddelen gebruiken. De toename van het risico op VTE is het hoogst tijdens het eerste jaar na de start van deze geneesmiddelen of bij hervatting van of overschakeling op deze geneesmiddelen na een pilvrij interval van minstens een maand.

Mithra Pharmaceuticals S.A.

Rue Saint Georges 5
4000 Liège
Tel: +32.4.349.28.22

Epidemiologische studies tonen aan dat de incidentie van VTE 1,5- tot 2-maal hoger is bij vrouwen die geneesmiddelen met cyproteronacetaat en ethinylestradiol gebruiken dan bij vrouwen die gecombineerde orale contraceptiva (COC's) op basis van levonorgestrel gebruiken, en dat deze vergelijkbaar zou kunnen zijn met het risico van COC's die desogestrel, gestodeen of drospirenon bevatten.

Mylan bvba/sprl

Terhulpesteenweg 6A
1560 Hoeilaart
Tel: +32.2.658.61.00

Het is belangrijk dat gezondheidszorgbeoefenaars en vrouwen die geneesmiddelen met cyproteronacetaat en ethinylestradiol gebruiken zich bewust zijn van het risico op VTE, teneinde complicaties en een fatale afloop te voorkomen en om het tijdig stellen van een correcte diagnose van VTE toe te laten. Daarvoor zal educatief materiaal voor voorschrijvende artsen en patiënten worden verdeeld.

Sandoz N.V.

Medialaan 40
1800 Vilvoorde
Tel: +32 2 752 59 06

Voor meer details zie de relevante bijgevoegde rubrieken van de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) (zie bijlage 2).

3 DDD Pharma N.V.

Diestersteenweg 349
3510 Hasselt
Tel : +32.11.256732

Melden van bijwerkingen

De vergunninghouders van geneesmiddelen die cyproteronacetaat en ethinylestradiol bevatten willen u vragen om bijwerkingen met inbegrip van mogelijke trombo-embolische of cardiale accidenten die verband zouden kunnen houden met het gebruik van deze geneesmiddelen, te melden conform aan de nationale procedures:

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht bijwerkingen van deze geneesmiddelen te melden aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking voor geneesmiddelen voor Humaan gebruik (BCGH) van het fagg. Het melden kan online gebeuren via www.gelefiche.be of via de "papieren gele fiche" beschikbaar via het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium en via de Folia Pharmacotherapeutica.

De gele fiche kan worden verzonden naar het BCGH per post naar het adres Fagg – BCGH – Eurostation II – Victor Hortaplein 40/40 – 1060 Brussel, per fax op het nummer 02/254.80.01, of per mail naar: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Postdatum 2013

Bijwerkingen van deze geneesmiddelen kunnen ook worden gemeld aan de dienst Geneesmiddelenbewaking van de desbetreffende firma's (zie bijlage 1 voor de contactgegevens).

Bayer SA-NV

J.E. Mommaertslaan 14
1831 Diegem (Machelen)
Tel: +32.2.535.65.62

Contactgegevens voor aanvullende informatie

Indien u verdere vragen hebt of informatie nodig heeft, kunt u contact opnemen met de personen vermeld in bijlage 1.

Mithra Pharmaceuticals S.A.

Rue Saint Georges 5
4000 Liège
Tel: +32.4.349.28.22

Met vriendelijke groeten,

Mylan bvba/spri

Terhulpesteenweg 6A
1560 Hoeilaart
Tel: +32.2.658.61.00



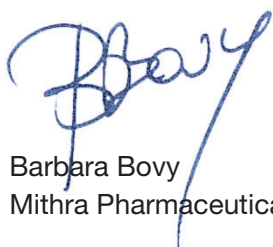
Dr. Peter Hendrickx
Bayer SA-NV



Hans Debever
3 DDD Pharma N.V.

Sandoz N.V.

Medialaan 40
1800 Vilvoorde
Tel: +32 2 752 59 06



Barbara Bovy
Mithra Pharmaceuticals S.A.



Pascale Engelen
Mylan bvba/spri

3 DDD Pharma N.V.

Diestersteenweg 349
3510 Hasselt
Tel : +32.11.256732



Pieter Vancaeneghem
Sandoz N.V.

Bijlagen:

1. Contactgegevens van de vergunninghouders met geneesmiddelen die 2 mg cyproteronacetaat en 35 µg ethinylestradiol bevatten.
2. Relevante rubrieken van de SKP die werden herzien.

Bijlage 1 Contactgegevens van de vergunninghouders met geneesmiddelen die 2 mg cyproteronacetaat en 35 µg ethinylestradiol bevatten.

Productnaam	Contactpersoon voor aanvullende informatie	Contactgegevens voor melden van bijwerkingen
Chloe, filmomhulde tabletten	Mithra Pharmaceuticals S.A. Medical Information Rue Saint Georges 5 4000 Luik Tel: +32.4.349.28.22	Mithra Pharmaceuticals S.A. Pharmacovigilance Tel: +32.4.223.38.55 Fax: +32.4.349.28.48 e-mail: drugsafety@mithra.be
Claudia-35, omhulde tabletten	Sandoz N.V. Pieter Vancaeneghem Medialaan 40 1800 Vilvoorde Tel: +32 2 752 59 06	Sandoz NV Tel: 0800 94 368 Fax: +32 2 722 97 90 e-mail: drug.safety_belgium@novartis.com
Daphne, omhulde tabletten	Mithra Pharmaceuticals S.A. Medical Information Rue Saint Georges 5 4000 Luik Tel: +32.4.349.28.22	Mithra Pharmaceuticals S.A. Pharmacovigilance Tel: +32.4.223.38.55 Fax: +32.4.349.28.48 e-mail: drugsafety@mithra.be
Diane-35, omhulde tabletten	Bayer SA-NV Cécile Janssenswillen, J.E. Mommaertslaan 14 1831 Diegem (Machelen) Tel: +32.2.535.65.62	Bayer SA-NV, Local PharmacoVigilance Tel: +32.2.535.63.93 Fax: +32.2.720.74.33 e-mail: drugsafety.belux@bayer.com
ElisaMylan 35, omhulde tabletten	Mylan bvba/sprl Dimitry Christiaens Terhulpsesteenweg 6A 1560 Hoeilaart Tel: +32.2.658.61.00	Mylan bvba/sprl, l'unité de Geneesmiddelenbewaking Tel: +32.2.658.61.00 Fax: +32.2.658.61.10 e-mail: info@mylan.be
Gratiella 35, omhulde tabletten	3 DDD Pharma N.V. Diestersteeweg 349 3510 Hasselt Tel: +32.11.256732	Monic Willems Transvaalstraat 30 2600 Berchem Tel: +32.32.868886 e-mail: info@3ddd.be

Bijlage 2 Relevante rubrieken van de SKP die werden herzien.

Rubriek 4.1 Therapeutische indicaties

[The currently approved indications should be deleted and replaced by the following:]

Behandeling van matige tot ernstige acne gerelateerd aan androgene gevoeligheid (met of zonder seborroe) en/of hirsutisme bij vrouwen in de geslachtsrijpe leeftijd.

Voor de behandeling van acne mag <productnaam> alleen worden gebruikt nadat lokale behandeling of systemische antibioticabehandeling heeft gefaald.

Omdat <productnaam> ook een hormonaal anticonceptivum is, mag het niet worden gebruikt in combinatie met andere hormonale anticonceptiva (zie rubriek 4.3).

Rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening

[The wording below should be inserted in this section]

[...]

Duur van het gebruik

Het duurt minimaal drie maanden voordat de symptomen worden verlicht. De noodzaak om de behandeling voort te zetten dient periodiek door de behandelend arts te worden geëvalueerd.

[...]

Rubriek 4.3 Contra-indicaties

[The following contraindications related should be included in this section]

[...]

- Gelijktijdig gebruik van een ander hormonaal anticonceptivum (zie rubriek 4.1)
- Manifeste of eerder doorgemaakte veneuze trombose (diepe veneuze trombose, longembolie)
- Manifeste of eerder doorgemaakte arteriële trombose (zoals myocardinfarct) of prodromale aandoeningen (zoals angina pectoris en “transient ischaemic attack”)
- Manifest of eerder doorgemaakt cerebrovasculair accident
- Aanwezigheid van (een) ernstige of meervoudige risicofactor(en) voor veneuze of arteriële trombose (zie rubriek 4.4), zoals:
 - diabetes mellitus met vasculaire symptomen
 - ernstige hypertensie
 - ernstige dyslipoproteïnemie
- Erfelijke of verworven predispositie voor veneuze of arteriële trombose, zoals APC-resistentie, antitrombine III-deficiëntie, proteïne C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie, hyperhomocysteinemie en antifosfolipide-antilichamen (anticardiolipinen-antilichamen, lupus anticoagulans).

[...]

Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

[The wording below should be inserted in this section]

<Productnaam> is samengesteld uit het progestageen cyproteronacetaat en het oestrogeen ethinylestradiol en moet gedurende 21 dagen per maandelijkse cyclus worden ingenomen. De samenstelling ervan is vergelijkbaar met die van een gecombineerd oraal anticonceptivum (combinatie-OAC).

Duur van het gebruik

Het duurt minimaal drie maanden voordat de symptomen worden verlicht. De noodzaak om de behandeling voort te zetten dient periodiek door de behandelend arts te worden geëvalueerd (zie rubriek 4.2).

[...]

Indien er sprake is van een van de hierna vermelde aandoeningen/risicofactoren, moeten in elk individueel geval de voordelen en de risico's verbonden met het gebruik van <productnaam> tegen elkaar worden afgewogen en met de vrouw worden besproken voordat zij besluit <productnaam> te gaan gebruiken. In geval van verergering, exacerbatie of eerste optreden van één of meer van deze aandoeningen of risicofactoren moet de vrouw contact opnemen met haar arts. De arts dient dan te beslissen of het gebruik van <productnaam> eventueel moet worden gestaakt.

[...]

Circulatiestoornissen

- Het gebruik van <productnaam> brengt een verhoogd risico van veneuze trombo-embolische aandoeningen (VTE) met zich mee, in vergelijking met geen gebruik. Dit verhoogde risico op VTE is het hoogst gedurende het eerste jaar dat een vrouw <productnaam> gebruikt of wanneer zij het gebruik opnieuw start of van een ander middel overschakelt na een pilvrije periode van minimaal één maand. Veneuze trombo-embolie kan in 1-2% van de gevallen een dodelijke afloop hebben.
- Epidemiologische studies hebben aangetoond dat de incidentie van VTE bij gebruiksters van <productnaam> 1,5 tot 2 maal hoger is dan bij gebruiksters van orale anticonceptiva (OAC's) die levonorgestrel bevatten, en mogelijk ongeveer gelijk is aan de incidentie bij gebruiksters van OAC's die desogestrel / gestodeen / drospiridon bevatten.
- Het is waarschijnlijk dat er in de groep gebruiksters van <productnaam> patiënten zitten met een inherent verhoogd cardiovasculair risico, bijvoorbeeld geassocieerd met polycysteus ovariumsyndroom.
- Epidemiologische onderzoeken hebben het gebruik van hormonale anticonceptiva ook in verband gebracht met een verhoogd risico op arteriële trombo-embolische aandoeningen (myocardinfarct, transient ischaemic attack).
- In uiterst zelden voorkomende gevallen is het optreden van trombose in andere bloedvaten gemeld bij gebruiksters van hormonale anticonceptiva, bijv. in hepatische, mesenterische, renale, cerebrale of retinale venen en arteriën.
- De volgende verschijnselen kunnen symptomen zijn van veneuze of arteriële trombose of van een cerebrovasculair accident: ongewone unilaterale pijn en/of zwelling van het been; plotselinge hevige pijn in de borst, al of niet uitstralend naar de linkerarm; plotselinge ademnood; plotseling optredend hoesten; elke ongewone, ernstige, langdurige hoofdpijn; plotseling partieel of volledig verlies van het gezichtsvermogen; diplopie; brabbelen of afasie; vertigo; collaps met of zonder focale epilepsie; zwakte of zeer duidelijke verdoofdheid die zich plotseling aan één zijde of één deel van het lichaam manifesteert; motorische stoornissen; acute buik.
- Het risico op veneuze trombo-embolische voorvallen neemt toe:
 - met toenemende leeftijd;
 - door roken (bij meer roken en stijgende leeftijd is het risico nog hoger, in het bijzonder bij vrouwen ouder dan 35 jaar. Vrouwen ouder dan 35 jaar dienen het dringende advies te krijgen niet te roken als zij <productnaam> willen gebruiken);
 - bij een positieve familiegeschiedenis (d.w.z. ooit opgetreden veneuze trombo-embolie op relatief jonge leeftijd bij een eerstegraadsfamilielid). Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een hormonaal anticonceptivum;
 - bij langdurige immobilisatie, zware operaties, operaties aan de benen of groot trauma. In deze situaties is het aan te bevelen om het gebruik te staken (in geval van een electieve chirurgische ingreep minimaal vier weken vóór de ingreep) en het niet eerder dan twee weken na volledige remobilisatie te hervatten.

Antitrombosebehandeling dient te worden overwogen als het gebruik van <productnaam> niet vooraf is gestaakt.

- bij obesitas (body mass index hoger dan 30 kg/m²).
- Het risico op arteriële trombo-embolische complicaties of op een cerebrovasculair accident stijgt:
 - met toenemende leeftijd;
 - bij roken (bij meer roken en stijgende leeftijd is het risico nog hoger, in het bijzonder bij vrouwen ouder dan 35 jaar. Vrouwen ouder dan 35 jaar dienen het dringende advies te krijgen niet te roken als zij <productnaam> willen gebruiken);
 - bij dyslipoproteïnemie;
 - bij obesitas (body mass index hoger dan 30 kg/m²);
 - bij hypertensie;
 - bij migraine;
 - bij hartklepaandoeningen;
 - bij atriumfibrilleren;
 - bij een positieve familieanamnese (d.w.z. ooit opgetreden arteriële trombose op relatief jonge leeftijd bij een eerstegraadsfamilielid). Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een hormonaal anticonceptivum;
- Andere medische aandoeningen die in verband gebracht zijn met bijwerkingen van de bloedsomloop, met inbegrip van diabetes mellitus, systemische lupus erythematoses, hemolytisch-uremisch syndroom, chronische inflammatoire darmziekte (bijv. ziekte van Crohn of colitis ulcerosa) en sikkelcelanemie.
- Er moet rekening worden gehouden met het verhoogde risico op trombo-embolie in het puerperium (zie voor informatie over “Zwangerschap en borstvoeding”, rubriek 4.6).
- Een verhoging van de frequentie of ernst van migraine tijdens het gebruik van <productnaam> (die prodromaal kan zijn voor een cerebrovasculair accident) kan een reden zijn om onmiddellijk met <productnaam> te stoppen.

Vrouwen die <productnaam> gebruiken, dienen er specifiek op te worden gewezen dat ze bij mogelijke symptomen van trombose contact moeten opnemen met hun arts. In geval van vermoede of bevestigde trombose dient het gebruik van <productnaam> te worden gestaakt. Er dient effectieve contraceptie te worden ingesteld vanwege de teratogeniciteit van antistollingstherapie (coumarines).

Rubriek 4.8 - Bijwerkingen

[The wording below should be inserted in this section]

[...]

- Er is een verhoogde kans op het optreden van trombo-embolie voor alle vrouwen die <productnaam> gebruiken (zie rubriek 4.4).

[The following to be included in the table of adverse reactions]

- Bloedvataandoeningen Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): Trombo-embolie

[The following to be included below the table of adverse reactions]

De volgende ernstige bijwerkingen zijn gemeld bij vrouwen die <productnaam> gebruikten en worden besproken in rubriek 4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:

- Veneuze trombo-embolische aandoeningen
- Arteriële trombo-embolische aandoeningen

[...]