

Sundhedsstyrelsen
Mette S. Winkelmann
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Modtaget SST

C130703 - 7450

Bayer A/S
Arne Jacobsens Allé 13
DK 2300 København S
Tel: +45 45 23 50 00
Fax: +45 45 23 52 50
www.bayer.dk

Juni 2013

Diane Mite (2 mg cyproteronacetat/35 mikrogram ethinylestradiol): Skærpede advarsler, nye kontraindikationer og opdateret indikation

Kære sundhedsperson

Efter aftale med Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) og Sundhedsstyrelsen ønsker Bayer Pharma AG at gøre opmærksom på de resultater man er nået frem til ved at gennemgå den kendte risiko for tromboemboliske hændelser og fordelene ved brug af lægemidler, der indeholder 2 mg cyproteronacetat og 35 mikrogram ethinylestradiol. Vurderingen er foretaget af EMA's Rådgivende Udvalg for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, fordi der har været bekymring over den risiko for venøs og arteriel tromboemboli (VTE og ATE), der er forbundet med disse præparater.

Sammendrag

EMA-udvalgets anbefalinger lyder som følger:

- Diane Mite er indiceret til behandling af moderat til svær akne relateret til androgensensitivitet (med eller uden seborré) og/eller hirsutisme hos kvinder i den fertile alder.
- Ved behandling af akne må Diane Mite kun anvendes, hvis topikal behandling eller systemisk antibiotikabehandling ikke har virket.
- Diane Mite er også et hormonelt præventionsmiddel og må derfor ikke bruges sammen med andre hormonelle præventionsmidler.
- For at øge opmærksomheden omkring risikoen ved og risikofaktorerne for tromboemboli ved brug af Diane Mite (f.eks. alder, rygning og immobilitet), er de særlige advarsler og forsigtighedsregler blevet skærpet.

Yderligere oplysninger om de sikkerhedsmæssige spørgsmål og anbefalinger

EMA-udvalget gennemgik alle tilgængelige data om risikoen for tromboemboli samt de fordele, der er forbundet med Diane Mite og andre lægemidler, som indeholder 2 mg cyproteronacetat og 35 mikrogram ethinylestradiol, herunder den relevante litteratur.

EMA-udvalget konkluderede, at risikoen for VTE og ATE er forhøjet hos personer, der bruger Diane Mite. Den forhøjede risiko for VTE er højest det første år, en kvinde tager Diane Mite, eller hvis hun genoptager Diane Mite behandlingen eller skifter præparat til Diane Mite efter mindst en måned uden P-piller.



Bayer A/S
Arne Jacobsens Allé 13
DK 2300 København S
Tel: +45 45 23 50 00
Fax: +45 45 23 52 50
www.bayer.dk

Epidemiologiske studier har vist, at forekomsten af VTE er 1,5 til 2 gange højere hos personer, der tager Diane Mite, end hos personer, der tager kombinations-p-piller med levonorgestrel. Denne forekomst kan være sammenlignelig med risikoen ved kombinations-p-piller med desogestrel/gestoden/ drospirinon.

Det er vigtigt, at de sundhedspersoner, der ordinerer Diane Mite, og de kvinder, der tager Diane Mite, er opmærksomme på risikoen for VTE, så man kan stille en korrekt VTE-diagnose i tide og forebygge komplikationer og hændelser med dødelig udgang. Derfor vil der blive udleveret informationsmateriale til de ordinerende læger og patienterne.

Du kan finde flere oplysninger i de relevante punkter i vedlagte uddrag af produktresumeeet.

Opfordring til indberetning

Bayer Pharma AG vil gerne opfordre dig til at indberette alle bivirkninger, herunder mulige tromboemboliske hændelser eller hjertehændelser, der kan relateres til brugen af Diane Mite, til:

Sundhedsstyrelsen,
Axel Heides Gade 1,
2300 København S,
Tlf. 44 88 97 57.
www.meldenbivirkning.dk

Indberetning af bivirkninger kan også ske til:

Tlf.: + 45 45 23 50 00

Fax: + 45 4523 52 50

E-mail: drugsafety.scand@bayer.com

Kontaktperson i virksomheden

Stina Bach Løfqvist, Produktchef: tel. +45 209 72609

Klaudiusz Wierzba, Bivirkningsansvarlig, tel: +46 706 789 854

Bayer A/S
Arne Jacobsens Allé 13
DK-2300 København S
Tel: +45 45 23 50 00
www.bayer.dk

Måns Edlund, MD, PhD, Medicinsk rådgiver, tel: +46 768 531 895

Bilag

Relevante punkter i produktresumeeet, der er blevet revideret.

Ændringer til relevante punkter i produktresuméet

Pkt. 4.1 Terapeutiske indikationer

[De aktuelt godkendte indikationer slettes og erstattes med følgende:]

Behandling af moderat til svær akne relateret til androgensensitivitet (med eller uden seborré) og/eller hirsutisme hos kvinder i den fertile alder.

Til behandling af akne bør <produktnavn> først anvendes, når topikal behandling eller behandling med systemisk antibiotika har fejlet.

Da <produktnavn> også er et hormonalt kontraceptivum, bør det ikke anvendes i kombination med andre hormonale kontraceptiva (se pkt. 4.3).

Pkt. 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

[Nedenstående formulering indsættes i dette punkt]

[...]

Behandlingsvarighed

Tid til symptomlindring er mindst tre måneder. Behovet for at fortsætte behandlingen bør evalueres periodisk af den behandlende læge.

[...]

Pkt. 4.3 Kontraindikationer

[Følgende relaterede kontraindikationer skal nævnes i dette punkt]

[...]

- Samtidig anvendelse af andre hormonale kontraceptiva (se pkt. 4.1)
- Aktuell eller tidligere venetrombose (dyb venetrombose, lungeemboli)
- Aktuell eller tidligere arteriel trombose (f.eks. myokardieinfarkt) eller prodromale sygdomme (f.eks. angina pectoris og transitorisk cerebral iskæmi).
- Aktuell eller tidligere cerebrovaskulær hændelse
- Tilstedeværelsen af svær(e) eller multipel/multiple risikofaktor(er) for venøs eller arteriel trombose (se pkt. 4.4), såsom:
 - diabetes mellitus med vaskulære symptomer
 - svær hypertension
 - svær dyslipoproteinæmi
- Arvelig eller erhvervet disposition for vene- eller arteriel trombose, såsom aktiveret protein C-resistens (APC-resistens), antithrombin-III-mangel, protein C-mangel, protein S-mangel, hyperhomocysteinæmi og antifosfolipid-antistoffer (anticardiolipin-antistoffer, lupus-antikoagulanter)

[...]

Pkt. 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler

[Nedenstående formulering indsættes i dette punkt]

<Produktnavn> indeholder progestogenet cyproteronacetat og østrogenet ethinylestradiol, og det administreres i 21 dage i en månedlig cyklus. Sammensætningen svarer til sammensætningen af et kombineret oralt kontraceptivum (COC).

Behandlingsvarighed

Tid til symptomlindring er mindst tre måneder. Behovet for at fortsætte behandlingen bør evalueres periodisk af den behandlende læge (se pkt. 4.2).

[...]

Hvis nogle af de betingelser/risikofaktorer, der nævnes nedenfor, er til stede, bør fordelene ved anvendelse af <produktnavn> opvejes mod de mulige risici for den enkelte kvinde, og de skal diskuteres med kvinden, før hun beslutter sig for at begynde at bruge <produktnavn>. Hvis der opstår forværring eller opblussen, eller risikofaktorer for nogle af disse sygdomme opstår for første gang, skal kvinden informeres om kontakte sin læge. Lægen skal så beslutte, om <produktnavn> skal seponeres.

[...]

Kredsløbssygdomme

- Anvendelse af <produktnavn> medfører en øget risiko for venetrombose (VTE) sammenlignet med ingen brug. Den ekstra risiko for VTE er størst i løbet af det første år, hvor kvinden bruger <produktnavn>, eller når hun genstarter eller skifter efter et p-pillefrit interval på mindst en måned. Venetrombose kan være dødelig i 1-2 % af tilfældene.
- Epidemiologiske studier har vist, at forekomsten af VTE er 1,5 til 2 gange højere hos brugere af <produktnavn> end hos brugere af levonorgestrel-indeholdende kontrceptiva af kombinationstypen (combined oral contraceptives, COC'er) og kan være sammenlignelig med risikoen for COC'er indeholdende desogestrel/gestoden/drosperinon.
- Det er sandsynligt, at brugergruppen af <produktnavn> omfatter patienter, der kan have en medfødt øget kardiovaskulær risiko, såsom hvad der er forbundet med polycystisk ovariesyndrom.
- Epidemiologiske studier har også forbundet anvendelse af hormonale kontrceptiva med en øget risiko for arteriel tromboemboli (myokardieinfarkt, transitorisk iskæmisk anfald).
- I ekstremt sjældne tilfælde er der rapporteret om trombose i andre blodkar, f.eks. hepatiske, mesenteriale, renale, cerebrale og retinale vener og arterier, hos brugere af hormonale kontrceptiva.
- Symptomer på venøs eller arteriel trombose eller på en cerebrovaskulær hændelse kan omfatte: usædvanlige, unilaterale bensmerter og/eller hævelse, pludselige stærke smerter i bryster, uanset om de stråler ud i den venstre arm eller ej, pludselig åndenød, pludseligt opstået hoste, en usædvanlig, svær, langvarig hovedpine, pludseligt delvist eller fuldstændigt synstab, diplopi, sløret tale eller

afasi, vertigo, kollaps med eller uden fokalt krampeanfald, svaghed eller meget udpræget følelsesløshed, der pludseligt påvirker en side eller en del af kroppen, motoriske forstyrrelser, 'akut abdomen'

- Risikoen for venøse tromboemboliske hændelser øges med:
 - øget alder,
 - rygning (ved mere massiv rygning og øget alder øges risikoen yderligere, især hos kvinder over 35 år. Kvinder over 35 år bør på det kraftigste rådes til ikke at ryge, hvis de gerne vil bruge <produktnavnet>),
 - en positiv familieanamnese (dvs. venetrombose hos søskende eller forældre i en relativt ung alder). Hvis en arvelig disposition mistænkes, bør kvinden henvises til en specialist for rådgivning, før der tages beslutning om anvendelse af hormonale kontrceptiva,
 - langvarig immobilisering, større operation, operation i benene eller større traume. I disse situationer er det tilrådeligt at seponere præparatet (ved elektiv kirurgi mindst fire uger i forvejen) og først genoptage behandlingen to uger efter fuldstændig mobilisering. Antitrombotisk behandling bør overvejes, hvis <produktnavn> ikke blev seponeret på forhånd.
 - overvægt (*body mass index* over 30 kg/m²).
- Risikoen for arterielle tromboemboliske komplikationer eller for en cerebrovaskulær hændelse øges med:
 - øget alder,
 - rygning (ved mere massiv rygning og øget alder øges risikoen yderligere, især hos kvinder over 35 år. Kvinder over 35 år bør på det kraftigste rådes til ikke at ryge, hvis de gerne vil bruge <produktnavnet>),
 - dyslipoproteinæmi,
 - overvægt (*body mass index* over 30 kg/m²),
 - hypertension,
 - migræne,
 - hjerteklap-sygdom,
 - atrieflimmer,
 - en positiv familieanamnese (arteriel trombose hos søskende eller forældre i en relativt ung alder). Hvis en arvelig disposition mistænkes, bør kvinden henvises til en specialist for rådgivning, før der tages beslutning om anvendelse af hormonale kontrceptiva.
- Andre medicinske sygdomme, som er blevet forbundet med uønskede kredsløbshændelser, omfatter diabetes mellitus, systemisk lupus erythematosus, hæmolytisk uræmisk syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsygdom (f.eks. Crohns sygdom eller ulcerativ kolitis) og seglcelleanæmi.
- Den øgede risiko for tromboemboli i puerperiet skal overvejes (for oplysninger om 'Graviditet og amning', se pkt. 4.6).
- En øget hyppighed eller sværhedsgrad af migræne under anvendelsen af <produktnavn> (som kan være prodromal for en cerebrovaskulær hændelse) kan være en årsag til øjeblikkelig seponering af <produktnavn>.

Kvinder, der bruger <produktnavn>, skal specifikt informeres om at kontakte deres læge i tilfælde af mulige symptomer på trombose. I tilfælde af mistænkt eller bekræftet trombose bør <produktnavn> seponeres. Hensigtsmæssig behandling med kontrceptivum bør påbegyndes på grund af den teratogene effekt af antikoagulantia (coumariner).

Pkt. 4.8 Bivirkninger

[Nedenstående formulering indsættes i dette punkt]

[...]

- Der er en øget risiko for tromboemboli hos alle kvinder, der bruger <produkt navn> (se pkt. 4.4).

[Følgende skal medtages i tabellen over bivirkninger]

- Vaskulære sygdomme Sjældne ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$): Tromboemboli

[Følgende skal medtages i tabellen over bivirkninger]

Følgende alvorlige bivirkninger er blevet rapporteret hos kvinder, der bruger <produkt navn> (se pkt. 4.4):

- Venøse tromboemboliske sygdomme
- Arterielle tromboemboliske sygdomme

[...]