



COMMISSION EUROPÉENNE

Bruxelles, le 25.7.2013
C(2013)4967 (final)

DÉCISION D'EXÉCUTION DE LA COMMISSION

du 25.7.2013

concernant, dans le cadre de l'article 107 *decies* de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil, les autorisations de mise sur le marché des médicaments à usage humain contenant de l'«acétate de cyprotérone/éthinyloestradiol (2 mg/0,035 mg)»

(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

DÉCISION D'EXÉCUTION DE LA COMMISSION

du 25.7.2013

concernant, dans le cadre de l'article 107 *decies* de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil, les autorisations de mise sur le marché des médicaments à usage humain contenant de l'«acétate de cyprotérone/éthinyloestradiol (2 mg/0,035 mg)»

(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

LA COMMISSION EUROPÉENNE,

vu le traité sur le fonctionnement de l'Union européenne,

vu la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain¹, et notamment son article 34, paragraphe 1, et son article 107 *decies*,

vu la position de la majorité des États membres représentés au sein du groupe de coordination adoptée le 29 mai 2013,

considérant ce qui suit:

- (1) Les médicaments à usage humain autorisés par les États membres doivent satisfaire aux dispositions de la directive 2001/83/CE.
- (2) À la suite de l'évaluation des données de la pharmacovigilance concernant les médicaments à usage humain contenant la substance active «acétate de cyprotérone/éthinyloestradiol (2 mg/0,035 mg)», la procédure prévue aux articles 107 *decies* à 107 *duodecies* de la directive 2001/83/CE a été ouverte.
- (3) La procédure ayant été entamée à la suite de l'évaluation de données relatives à la pharmacovigilance, le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance de l'Agence européenne des médicaments a émis une recommandation le 16 mai 2013.
- (4) La procédure ne comportant aucune autorisation de mise sur le marché délivrée selon la procédure centralisée visée au chapitre 1 du titre II du règlement (CE) n° 726/2004², la recommandation du comité pour l'évaluation des risques en

¹ JO L 311 du 28.11.2001, p. 67.

² JO L 136 du 30.4.2004, p. 1.

matière de pharmacovigilance a été transmise au groupe de coordination conformément à l'article 107 *duodecies*, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE.

- (5) Conformément à l'article 107 *duodecies*, paragraphe 2, de la directive 2001/83/CE, la position de la majorité des États membres représentés au sein du groupe de coordination a été communiquée à la Commission. Cette position, énoncée dans l'annexe II à la présente décision, conclut qu'il y a lieu de décider de modifier les autorisations de mise sur le marché pour les médicaments concernés.
- (6) Les mesures prévues à la présente décision sont conformes à l'avis du comité permanent des médicaments à usage humain,

A ADOPTÉ LA PRÉSENTE DÉCISION:

Article premier

Les États membres concernés modifient les autorisations nationales de mise sur le marché des médicaments visés à l'annexe I sur la base des conclusions scientifiques figurant à l'annexe II.

Article 2

Les autorisations nationales de mise sur le marché visées à l'article 1^{er} sont fondées sur les modifications apportées au résumé des caractéristiques du produit et à la notice figurant à l'annexe III et sont soumises aux conditions énoncées à l'annexe IV.

Article 3

Les États membres tiennent compte des conclusions scientifiques énoncées à l'annexe II pour évaluer l'efficacité et l'innocuité des médicaments contenant de l'«acétate de cyprotérone/éthinyloestradiol (2 mg/0,035 mg)» qui ne figurent pas à l'annexe I.

Article 4

Les États membres sont destinataires de la présente décision.

Fait à Bruxelles, le 25.7.2013

Par la Commission
Paola TESTORI COGGI
Directrice générale

Annexe I

Liste reprenant les noms, les formes pharmaceutiques, le dosage des médicaments, la voie d'administration, les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché dans les états membres

Member State (in EEA)	Marketing authorisation holder	Product name	Strength	Pharmaceutical form	Route of administration
Autriche	Gynial GmbH Gablenzgasse 11/III 1150 Wien Austria	Alisma 2mg/35µg Filmtablette	2,00 mg 0,035mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Autriche	Ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH Albert-Schweitzer-Gasse 3 1140 Wien Austria	Bellgyn "ratiopharm" 2 mg/ 0,035 mg - überzogene Tabletten	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Autriche	Dermapharma GmbH, Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien, Austria	Cyprotomin 2 mg/0,035 mg Filmtabletten	2,00 mg 0,035mg	comprimé pelliculé	Voie orale
Autriche	Bayer Austria GmbH Herbststrasse 6-10 1160 Wien Austria	Diane mite - Dragees	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Autriche	Dermapharm AG Lil-Dagover-Ring 7 82031 Grünwald Germany	Femogyn 2 mg/0,035 mg überzogene Tabletten	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Autriche	Pelpharma Handels GmbH Stammhausstraße 31 1140 Wien Austria	Midane - Dragees	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale

Autriche	Bayer Austria GmbH Herbststrasse 6-10 1160 Wien Austria	Minerva - Dragees	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Autriche	Sandoz GmbH Biochemiestraser 10 6250 Kundl Austria	Xylia - Dragées	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Belgique	Mithra Pharmaceuticals S.A. Rue Saint Georges 5 4000 Liège Belgium	Chloe	2,00 mg 0,035mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Belgique	Sandoz N.V. Telecom Gardens Medialaan 40 1800 Vilvoorde Belgium	Claudia-35	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Belgique	Mithra Pharmaceuticals S.A. Rue Saint Georges 5 4000 Liège Belgium	Daphne	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Belgique	Bayer N.V. Jan Emiel Mommaertslaan 14 1831 Machelen Belgium	Diane-35	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale

Belgique	Mylan BVBA/SPRL Terhulpesteenweg 6A 1560 Hoeilaart Belgium	Elisamylan	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Belgique	3 DDD Pharma N.V. Diestersteenweg 349 3510 Hasselt Belgium	Gratiella 35	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Bulgarie	Bayer Pharma AG Muellerstrasse 178 D-13353 Berlin Germany	Diane 35	0,035 mg 2,00 mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Bulgarie	Medico Uno Worldwide Ltd. 2 Grigori Afxentiou Street Larnaca 6023 Cyprus	Melleva	0,035 mg 2,00 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Bulgarie	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Praha 10 Dolní Měcholupy Czech Republic	Chloe	0,035 mg 2,00 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
République tchèque	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Praha 10 Dolní Měcholupy Czech Republic	CHLOE	2,00 mg 0,035mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
République tchèque	Heaton k.s. Na Pankráci 332/14 14000 Praha 4Czech Republic	VREYA	2,00 mg 0,035mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

République tchèque	Bayer Pharma AG Muellerstrasse 178 D-13353 Berlin Germany	MINERVA	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale
République tchèque	Bayer Pharma AG Muellerstrasse 178 D-13353 Berlin Germany	DIANE-35	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Danemark	Mithra Pharmaceuticals S.A. Rue Saint Georges 5 4000 Liège Belgium	Chloe	2,00 mg 0,035mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Danemark	Teva Denmark A/S Parallelvej 10-12 DK-2800 Kongens Lyngby Denmark	Cypretyl	2,00 mg 0,035mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Danemark	Bayer Pharma AG Muellerstrasse 178 D-13353 Berlin Germany	Diane Mite	2,00 mg 0,035mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Danemark	Alternova A/S Lodshusvej 11 DK-4230 Skælskør Denmark	Dianova Mite	2,00 mg 0,035mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Danemark	Sandoz A/S Edvard Thomsens Vej 14 DK-2300 København S Denmark	Feminil mite	2,00 mg 0,035mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

Danemark	Stragen Nordic A/S Helsingørsgade 8C DK-3400 Hillerød Denmark	Vreya	2,00 mg 0,035mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Danemark	Orifarm Generics A/S Postbox 69 Energivej 15 DK-5260 Odense S. Denmark	Zyrona	2,00 mg 0,035mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Estonie	Bayer Pharma AG D-13342 Berlin Germany	Diane	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Estonie	Nycomed Sefa AS Jaama 55B 63308 Põlva Estonia	Femina	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Estonie	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 DE-89079 Ulm Germany	Cypretil	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Finlande	Bayer Oy Pansiontie 47 FI-20210 Turku Finland	DIANE NOVA	2,00 mg 0,035mg	Comprimé	Voie orale
Finlande	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 DE-89079 Ulm Germany	CYPRETYL	2,00 mg 0,035mg	Comprimé	Voie orale

Finlande	Sandoz A/S Edvard Thomsens Vej 14 DK-2300 København S Denmark	FEMINIL	2,00 mg 0,035mg	Comprimé	Voie orale
Finlande	Stragen Nordic A/S Helsingørsgade 8C DK-3400 Hillerød Denmark	VREYA	2,00 mg 0,035mg	Comprimé	Voie orale
France	Bayer Santé 220, avenue de la Recherche 59120 Loos France	DIANE 35 micrograms, coated tablet	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale
France	Bayer Santé 220, avenue de la Recherche 59120 Loos France	MINERVA 35 micrograms, coated tablet	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale
France	Bayer Santé 220, avenue de la Recherche 59120 Loos France	CYPROTERONE/ETHINYLESTRADIOL BAYER 2 mg/0,035 mg, coated tablet	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale
France	Laboratoires Majorelle 80-82 rue Gallieni 92100 Boulogne Billancourt France	CYPROPHARM 2 mg/0,035 mg	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale

France	DCI Pharma 180 Rue Eugene Avinee 59120 Loos France	CYPROTERONE/ETHINYLESTRADIOL DCI PHARMA 2 mg/0,035 mg	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale
France	EG LABO - LABORATOIRES EUROGENERICS 12 rue Danjou le Quintet bâtiment A 92517 Boulogne Billancourt Cedex France	CYPROTERONE/ETHINYLESTRADIOL EG 2 mg/0,035 mg	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale
France	Ranbaxy Pharmacie Generiques 11-15 quai de Dion Bouton 92800 Puteaux France	CYPROTERONE/ETHINYLESTRADIOL RANBAXY 2 mg/0,035 mg	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale
France	Teva Sante 110 Esplanade du Général de Gaulle 92931 Paris la Defence France	CYPROTERONE/ETHINYLESTRADIOL RATIOPHARM 2 mg/0,035 mg	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale
France	SANDOZ 49 avenue Georges Pompidou 92593 Levallois Perret Cedex France	CYPROTERONE/ETHINYLESTRADIOL SANDOZ 2 mg/0,035 mg	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale

France	Teva Sante 110 Esplanade du Général de Gaulle 92931 Paris la Defence France	CYPROTERONE/ETHINYLESTRADIOL TEVA 2 mg/0,035 mg	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale
France	Sanofi Aventis France 1-13 Boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	CYPROTERONE/ETHINYLESTRADIOL ZENTIVA 2 mg/0,035 mg	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale
France	ZYDUS France Parc d'Activités des Peupliers 25 rue des Peupliers 92000 Nanterre France	CYPROTERONE/ETHINYLESTRADIOL ZYDUS 2 mg/0,035 mg	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale
France	CHEMICAL FARMA 19-23 rue d'Hautpoul 75019 Paris France	ELLEACNELLE 2 mg/0,035 mg	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale
France	MYLAN SAS 117 allée des Parcs 69800 Saint Priest France	EVEPAR 2 mg/0,035 mg	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale
France	EFFIK bâtiment "le Newton" 9-11 rue Jeanne Braconnier 92366 Meudon la Foret France	HOLGYEME 2 mg/0,035 mg	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale

France	Pierre Fabre Dermatologie 45, place Abel Gance F-92100 Boulogne France	LUMALIA 2 mg/0,035 mg	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Allemagne	Dermapharm AG Lil-Dagover-Ring 7 82031 Grünwald Germany	Cyproethinyl acis	0,035 mg 2,00 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Allemagne	Aristo Pharma GmbH Wallenroder Str. 8-10 13435 Berlin Germany	Jennifer 35 2 mg/0,035 mg Filmtabletten	0,035 mg 2,00 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Allemagne	Bayer Vital GmbH Kaiser-Wilhelm-Allee 51373 Leverkusen Germany	Diane-35 0,035mg/2mg überzogene Tablette	0,035 mg 2,00 mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Allemagne	Dermapharm AG Lil-Dagover-Ring 7 82031 Grünwald Germany	Cyproteronacetat/Ethinylestradiol Dermapharm 2 mg/0,035 mg überzogene Tablette	0,035 mg 2,00 mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Allemagne	Hexal Aktiengesellschaft Industriestr. 25 83607 Holzkirchen Germany	Bella HEXAL 35 2 mg/0,035 mg überzogene Tablette	0,035 mg 2,00 mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Allemagne	Mylan dura GmbH Wittichstr. 6 64295 Darmstadt Germany	Juliette	0,035 mg 2,00 mg	Comprimé enrobé	Voie orale

Allemagne	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 DE-89079 Ulm Germany	Attempta-ratiopharm 35 2 mg/0,035 mg überzogene Tablette	0,035 mg 2,00 mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Allemagne	Taurus Pharma GmbH Benzstr. 11 61352 Bad Homburg Germany	Ergalea 2,00/0,035 mg Filmtabletten	0,035 mg 2,00 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Allemagne	UCB Pharma GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 40789 Monheim Germany	Moea Sanol 2 mg/0,035 mg überzogene Tabletten	0,035 mg 2,00 mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Grèce	Bayer Hellas ABEE Sorou 18-20 Maroussi Athens GR-15125 Greece	GYNOFEN 35	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Hongrie	Pliva Hungária Kereskedelmi és Szolgáltató Kft. Rákóczi út 70-72 Budapest 1074 Hungary	Bellune Pliva	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Hongrie	Bayer Pharma AG Muellerstrasse 178 D-13353 Berlin Germany	Diane	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale

Hongrie	Bayer Pharma AG Muellerstrasse 178 D-13353 Berlin Germany	Minerva	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Islande	Bayer Pharma AG D-13342 Berlin Germany	Diane mite	2,00 mg 0,035mg	Comprimé	Voie orale
Islande	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 DE-89079 Ulm Germany	Cypretyl	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Irlande	Generics (UK) Limited Station Close Potters Bar Hertfordshire EN6 1TL United Kingdom	Cyproterone Acetate/Ethinylestradiol Tablets 2mg/0.035mg	2,00 mg 0,035mg	Comprimé	Voie orale
Irlande	Bayer Limited The Atrium Blackthorn Road Sandyford Dublin 18 Ireland	Dianette 2mg/35 microgram coated tablets.	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Italie	Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 20156 Milano (MI) Italy	DIANE	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale

Italie	FIDIA Farmaceutici S.p.A. Via Ponte della Fabbrica 3/A 35031 Abano Terme (PD) Italy	VISOFID	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Lettonie	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Praha 10 Dolní Měcholupy Czech Republic	Chloe 35 micrograms/2 mg film-coated tablets	0,035 mg 2,00 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Lettonie	Takeda Pharma AS Jaama 55B 63308 Põlva Estonia	Femina 2 mg/35 micrograms coated tablets	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Lettonie	Bayer Pharma AG Muellerstrasse 178 D-13353 Berlin Germany	Diane 2000 micrograms/35 micrograms film-coated tablets	2,00 mg 0,035mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Lituanie	Bayer Pharma AG Muellerstrasse 178 D-13353 Berlin Germany	Diane	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Lituanie	Nycomed Sefa AS Jaama 55B 63308 Põlva Estonia	Femina	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale

Lituanie	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Praha 10 Dolní Měcholupy Czech Republic	CHLOE	2,00 mg 0,035mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Lituanie	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 DE-89079 Ulm Germany	Cypretil	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Luxembourg	Bayer SA/NV 14 J.E. Mommaertslaan B-1831 Diegem Belgium	Diane-35	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Luxembourg	Mithra Pharmaceuticals S.A. Rue Saint Georges 5 4000 Liège Belgium	Chloe	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Luxembourg	Mithra Pharmaceuticals S.A. Rue Saint Georges 5 4000 Liège Belgium	Daphne	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Luxembourg	Pierre Fabre Dermatologie 45, place Abel Gance F-92100 Boulogne France	Lumalia	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale

Malte	Stragen UK Limited Castle Court 41 London Road Reigate, Surrey RH2 PRJ United Kingdom	Clairette 2000/35 Tablets	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Malte	Sandoz d.d Verovskova 57 1000 Ljubljana Slovenia	Acnocin 2000/35 Tablets	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Norvège	Bayer Pharma AG Muellerstrasse 178 D-13353 Berlin Germany	Diane	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Norvège	Sandoz Edvard Thomsens Vej 14 2300 KØBENHAVN S Denmark	Feminil	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Norvège	Orifarm Generics A/S Postbox 69 Energivej 15 DK-5260 Odense S. Denmark	Zyrona	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Pologne	Acis Arzneimittel GmbH Lil-Dagover-Ring 7 82031 Grünwald Germany	Acnemin	2,00 mg 0,035mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Pologne	Bayer Pharma AG Muellerstrasse 178 D-13353 Berlin Germany	Diane-35	2,00 mg 0,035mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

Pologne	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Praha 10 Dolní Měcholupy Czech Republic	Chloe	2,00 mg 0,035mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Pologne	Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A. ul. Marszałka J. Piłsudskiego 5 95-200 Pabianice Poland	Cyprest	0,035 mg 2,00 mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Pologne	Polfarmex S.A. Józefów 9 99-300 Kutno Poland	OC-35	0,035 mg 2,00 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Pologne	SymPhar Sp. z o.o. ul. Włoska 1 00-777 Warszawa Poland	Syndi-35	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Pologne	Sun-Farm Sp. z o.o. Człkówka 75 05-340 Kołbiel Poland	Cyprodiol	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Portugal	Berlifarma - Especialidades Farmaceuticas, Lda. Rua Quinta Pinheiro, 5, Outurela 2794-003 Carnaxide Portugal	Diane 35	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale

Portugal	Mylan, Lda. Rua Alfredo da Silva, 3 C- 4º 1300-040 Lisboa Portugal	Acetato Ciproterona/ Etinilestradiol 2 mg/ 0,035 mg Comprimidos	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Portugal	Generis Farmaceutica, S.A. Rua Joao de Deus, 19 2700-487 Amadora Portugal	Ciproterona + Etinilestradiol Generis	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Portugal	Generis Farmaceutica, S.A. Rua Joao de Deus, 19 2700-487 Amadora Portugal	Ciproterona + Etinilestradiol Inventis	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Roumanie	Bayer Pharma AG Muellerstrasse 178 D-13353 Berlin Germany	DIANE- 35	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Roumanie	Ladeepharmaceutical Limited Lajos u. 48-66 E ép. 5. em. H-1036 Budapest Hungary	MELLEVA 2mg/0,035mg	2,00 mg 0,035mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Slovaquie	Heaton a.s. Na Pankráci 14 14000 Praha 4 Czech Republic	Vreya	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale

Slovaquie	Bayer Pharma AG Muellerstrasse 178 D-13353 Berlin Germany	Minerva	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Slovaquie	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Praha 10 Dolní Měcholupy Czech Republic	CHLOE	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Slovaquie	Bayer Pharma AG Muellerstrasse 178 D-13353 Berlin Germany	Diane-35	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Slovénie	Bayer Pharma AG Muellerstrasse 178 D-13353 Berlin Germany	Diane 0,035 mg/2 mg obložene tablete	0,035 mg 2,00 mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Espagne	BAYER HISPANIA, S.L. Avda. Baix Llobregat 3 y 5 08970 Sant Joan Despi Barcelona Spain	DIANE 35	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Espagne	BAYER HISPANIA, S.L. Avda. Baix Llobregat 3 y 5 08970 Sant Joan Despi Barcelona Spain	DIANE 35 DIARIO	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale

Espagne	Laboratorios EFFIK, S.A. San Rafael, 3 28108 Alcobendas Madrid Spain	ETINILESTRADIOL/CIPROTERONA GINESERVICE 0,035 mg/2 mg comprimidos EFG	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Espagne	Sandoz Farmaceutica, S.A. Avda. Osa Mayor, 4 28023 Aravaca Madrid Spain	ACETATO DE CIPROTERONA/ETINILESTRADIOL SANDOZ 2 mg/0,035 mg comprimidos recubiertos EFG	2,00 mg 0,035mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Espagne	Laboratorios EFFIK, S.A. San Rafael, 3 28108 Alcobendas Madrid Spain	GYNEPLEN 0,035 mg/2 mg comprimidos recubiertos	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Espagne	Farmalider S.A. Calle Aragonese, 15 28108 Alcobendas Madrid Spain	DIALIDER 2/0,035 mg comprimidos recubiertos con película	2,00 mg 0,035mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Espagne	Teva Pharma, SLU Anabel Segura 11 Edificio Albatros B 1ª planta 28108 Alcobendas Madrid Spain	CYPRINETTE DIARIO 0,035 mg/2 mg comprimidos recubiertos EFG	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Suède	Bayer Pharma AG Muellerstrasse 178 D-13353 Berlin Germany	Diane®	2,00 mg 0,035mg	Comprimé	Voie orale

Suède	Orifarm Generics A/S Postbox 69 Energivej 15 DK-5260 Odense S. Denmark	Zyrona	2,00 mg 0,035mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Pays-Bas	Actavis B.V. Baarnsche Dijk 1 3741 LN Baarn The Netherlands	Cyproteronacetaat/ethinylestradiol Actavis 2/0,035 mg, filmomhulde tabletten 2 mg/0,035 mg	2,00 mg 0,035mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Pays-Bas	Apotex Europe B.V. Darwinweg 20 2333 CR Leiden The Netherlands	Cyproteronacetaat/ethinylestradiol Apotex 2/0,035 mg, omhulde tabletten	2,00 mg 0,035mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Pays-Bas	Centrafarm B.V. Nieuwe Donk 3 4879 AC Etten-Leur The Netherlands	Cyproteronacetaat/Ethinylestradiol CF 2/0,035 mg, omhulde tablet	2,00 mg 0,035mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Pays-Bas	Mylan B.V. Dieselweg 25 3752 LB Bunschoten The Netherlands	Cyproteronacetaat/Ethinylestradiol Mylan 2 mg/0,035 mg, omhulde tabletten	2,00 mg 0,035mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Pays-Bas	Mylan B.V. Dieselweg 25 3752 LB Bunschoten The Netherlands	Cyproteronacetaat/Ethinylestradiol Mylan 2 mg/0,035 mg, omhulde tabletten	2,00 mg 0,035mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Pays-Bas	ratiopharm Nederland B.V. Swensweg 5 2031 GA Haarlem The Netherlands	Cyproteronacetaat/ethinylestradiol ratiopharm 2 mg/0,035 mg, omhulde tabletten	2,00 mg 0,035mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

Pays-Bas	Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere The Netherlands	Cyproteronacetaat/Ethinylestradiol Sandoz 2/0,035, omhulde tabletten	2,00 mg 0,035mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Pays-Bas	Mylan B.V. Dieselweg 25 3752 LB Bunschoten The Netherlands	Cyproteronacetaat/Ethinylestradiol 2 mg/0,035 mg, omhulde tabletten	2,00 mg 0,035mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Pays-Bas	Pharmachemie B.V. Swensweg 5 2031 GA Haarlem The Netherlands	Cyproteronacetaat/Ethinylestradiol 2/0,035 PCH, omhulde tabletten 2 mg/0,035 mg	2,00 mg 0,035mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Pays-Bas	Stragen Nordic A/S Helsingørsgade 8C DK-3400 Hillerød Denmark	Ethinylestradiol 0,035 mg /Cyproteronacetaat 2 mg, omhulde tabletten	2,00 mg 0,035mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Pays-Bas	Bayer B.V. Energieweg 1 3641 RT Mijdrecht The Netherlands	Diane-35, omhulde tabletten	2,00 mg 0,035mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Royaume-Uni	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury, Berkshire RG14 1JA, United Kingdom	Dianette Tablets	0,035 mg 2,00 mg	Comprimé enrobé	Voie orale

Royaume-Uni	Teva UK Limited Brampton Road Hampden Park Eastbourne East Sussex BN22 9AG United Kingdom	Co-Cyprindiol Tablets 2000/35	0,035 mg 2,00 mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Royaume-Uni	Stragen UK Limited Castle Court 41 London Road Reigate, Surrey RH2 PRJ United Kingdom	Clairette Tablets 2000/35	0,035 mg 2,00 mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Royaume-Uni	Chatfield Pharmaceuticals Limited Kramer Mews London SW5 9JL United Kingdom	Camilette Co-Cyprindiol 2000/35 Tablets	0,035 mg 2,00 mg	Comprimé	Voie orale
Royaume-Uni	Sandoz Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom	Acnocin 2000/35 Tablets	0,035 mg 2,00 mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Royaume-Uni	Sandoz Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom	Cyproterone Acetate 2.0mg Ethinylestradiol 0.035mg Tablets	0,035 mg 2,00 mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Royaume-Uni	Generics (UK) Limited Station Close Potters Bar Hertfordshire EN6 1TL United Kingdom	Co-Cyprindiol Tablets 2mg/0.035mg	0,035 mg 2,00 mg	Comprimé enrobé	Voie orale

Royaume-Uni	Generics (UK) Limited Station Close Potters Bar Hertfordshire EN6 1TL United Kingdom	Generics UK Cyproterone Acetate and Ethinylestradiol Tablets	0,035 mg 2,00 mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Royaume-Uni	Strandhaven Limited 600 High Road Seven Kings, Ilford Essex IG3 8BS United Kingdom	Strandhaven Co-Cyprindiol 2000/35 Tablets	0,035 mg 2,00 mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Royaume-Uni	Fannin (UK) Limited 42-46 Booth Drive Park Farm South Wellingborough Kent NN8 6GT United Kingdom	Fannin UK Co-Cyprindiol 2000/35 Tablets	0,035 mg 2,00 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Royaume-Uni	Farmalider SA Calle Aragoneses 15 Alcobendas Madrid E-28108 Spain	Dialider Tablets	0,035 mg 2,00 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Royaume-Uni	Cipla (EU) Limited Hillbrow House Hillbrow Road Esher Surrey KT10 9NW United Kingdom	Co-Cyprindiol 2000/35 Tablets	0,035 mg 2,00 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché soumises à conditions

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché soumises à conditions

Le groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée - médicaments à usage humain [CMD(h)], après examen de la recommandation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC), datée du 16 mai 2013, concernant les médicaments contenant l'association acétate de cyprotérone/éthinyloestradiol (2 mg/0,035 mg), approuve ladite recommandation telle que formulée ci-après.

Résumé général de l'évaluation scientifique par le PRAC des médicaments contenant l'association acétate de cyprotérone/éthinyloestradiol (2 mg/0,035 mg)

En janvier 2013, l'agence française des médicaments (ANSM) a pris la décision de suspendre les médicaments contenant l'association acétate de cyprotérone/éthinyloestradiol (ACP/EE) (2 mg/0,035 mg) en France dans les trois mois. L'ANSM a estimé que le risque de thrombo-embolie veineuse et artérielle (TEV et TEA) est supérieur aux bénéfices dans le traitement de l'acné.

Au vu des éléments susmentionnés, le 4 février 2013, la France a demandé au PRAC au titre de l'article 107i de la directive 2001/83/CE¹ d'évaluer les inquiétudes ci-dessus concernant la thrombo-embolie et son impact sur le rapport bénéfice/risque pour les médicaments contenant l'association acétate de cyprotérone/éthinyloestradiol (2 mg/0,035 mg) et d'émettre un avis sur les mesures nécessaires pour assurer leur utilisation sûre et efficace, ainsi que sur la question de savoir si les autorisations de mise sur le marché pour ces produits doivent être maintenues, modifiées, suspendues ou retirées.

L'acétate de cyprotérone exerce son effet anti-androgène en bloquant les récepteurs des androgènes. Il diminue également la synthèse d'androgènes par un effet de rétroaction négative sur l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

Le produit a d'abord été autorisé en Allemagne en 1985, puis dans les autres pays de l'UE. La formulation de l'indication des médicaments contenant l'association acétate de cyprotérone/éthinyloestradiol (2 mg/0,035 mg) varie entre les différents États membres de l'UE. En général, les médicaments contenant l'association acétate de cyprotérone/éthinyloestradiol (2 mg/0,035 mg) sont autorisés pour le traitement des symptômes androgéniques chez les femmes, comme les formes prononcées d'acné et de séborrhée, ainsi que les formes légères d'hirsutisme. Dans certains États membres, ils sont également autorisés pour l'alopecie androgénétique.

L'association acétate de cyprotérone/éthinyloestradiol (2 mg/0,035 mg) agit simultanément comme un contraceptif hormonal.

Les médicaments contenant l'association acétate de cyprotérone/éthinyloestradiol (2 mg/0,035 mg) sont connus pour augmenter le risque d'événements thrombo-emboliques (TE). En juillet 2002, le groupe de travail Pharmacovigilance (PhVWP) a discuté des risques accrus de thrombo-embolie veineuse (TEV) et de thrombo-embolie artérielle (TEA) et a conclu que l'utilisation des médicaments contenant l'association acétate de cyprotérone/éthinyloestradiol (2 mg/0,035 mg) doit être limitée compte tenu des événements thrombo-emboliques. La formulation acceptée par le PhVWP n'est mise totalement en application que dans 11 États membres.

Les événements thrombo-emboliques sont des événements indésirables qui surviennent généralement dans une veine de la jambe (thrombose d'une veine profonde). Lorsque le diagnostic n'est pas posé et qu'aucun traitement n'est mis en place ou lorsque la thrombose ne se manifeste par aucun symptôme

¹ Rapport français d'évaluation de février 2013: *Rationale for the triggering of procedure under Article 107i of Directive 2001/83/EC on cyproterone/ethinylestradiol (2mg/0.035mg) presented by ANSM, France*

clair, le caillot peut remonter vers les poumons (embolie pulmonaire) ou le cerveau (embolie cérébrale). Une erreur de diagnostic est une possibilité réaliste, car la TE présente des symptômes diffus et constitue un événement rare dans la population des femmes jeunes et en bonne santé. Globalement, la TEV peut être fatale dans 1 à 2 % des cas.

Les facteurs de risque connus pour la TEV sont des antécédents de TEV, la grossesse, les traumatismes, les interventions chirurgicales, l'immobilisation (par exemple, après une opération ou des vols aériens de longue durée), l'obésité et le tabagisme (c'est-à-dire toutes les situations d'état prothrombotique). Il y a également certains défauts thrombophiliques héréditaires qui augmentent le risque. C'est pourquoi il est recommandé dans les informations sur les produits de vérifier les antécédents personnels et familiaux de TEV avant de prescrire des médicaments contenant de l'EE (par exemple, des contraceptifs oraux combinés (COC))

Il a été montré que le risque de TEV est le plus élevé pendant la première année qui suit le début de la prise de contraceptifs hormonaux chez une femme ou lorsqu'elle recommence à en prendre après une période sans utilisation d'au moins un mois (Dinger *et al.*, 2007). Après avoir été initialement plus élevé (la première année), le risque baisse, puis se maintient à un niveau constant plus faible.

Pour le traitement de l'acné, des thérapies topiques sont appliquées pour l'acné légère à modérée sans état hyperandrogénique. Elles comprennent le traitement par le benzoylperoxyde, des rétinoïdes, des antibiotiques, de l'acide salicylique et de l'acide azélaïque. D'autres options de traitement pour l'acné modérée à sévère sont des antibiotiques à long terme (topiques ou systémiques), des kératolytiques et des rétinoïdes (topiques ou systémiques, avec des risques connus de tératogénicité et sous réserve d'appliquer un plan visant à empêcher une grossesse et d'effectuer régulièrement des tests de la fonction hépatique). De plus, d'autres traitements pharmacologiques sont connus pour les symptômes androgéniques sévères (en particulier l'hirsutisme).

Sécurité clinique

Le PRAC a passé en revue toutes les données disponibles issues des études cliniques, d'études pharmacoépidémiologiques, de la littérature publiée, de l'expérience acquise après mise sur le marché relative à la sécurité des médicaments contenant l'association acétate de cyprotérone/éthinyloestradiol (2 mg/0,035 mg), ainsi que des soumissions des parties intéressées concernant en particulier les événements thrombo-emboliques.

a. Événements thrombo-emboliques

Études cliniques

Pour évaluer les effets thrombo-emboliques veineux et artériels à partir des études cliniques menées avec des médicaments contenant l'association ACP/EE, seules les études cliniques documentant des événements indésirables sont discutées ici.

Le titulaire de l'AMM du médicament d'origine a financé 10 essais cliniques de phase III, fournissant des informations sur la sécurité de ces médicaments. Le nombre total de patientes exposées dans ces études est de 2455.

Sauf en ce qui concerne le rapport d'étude AI58, il n'a été rapporté aucun cas de TEV ni de TEA chez les patientes incluses dans les 10 essais cliniques sponsorisés par le titulaire de l'AMM, menés avec l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg). Dans l'étude AI58, une patiente sous ACP/EE a développé une TEV.

Le titulaire de l'AMM a réalisé une revue systématique de la littérature scientifique (date de la fin de la période d'analyse: 14 février 2013) dans les bases de données MEDLINE, EMBASE, Derwent Drug File et BIOSIS Previews, pour rechercher les études cliniques portant sur les maladies cardiovasculaires et

l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg). Aucune des 118 études cliniques identifiées décrites dans la littérature scientifique ne rapporte un événement thrombo-embolique veineux ou artériel ou de nature cardiovasculaire pendant la durée de l'étude.

Études de surveillance de la sécurité après mise sur le marché

Deux vastes études de surveillance après mise sur le marché sont en cours et fournissent des données accessoires sur l'utilisation des médicaments contenant l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg). Ces études (INAS-OC et INAS-SCORE) portent sur la sécurité des médicaments contraceptifs oraux combinés YAZ (3 mg drospirénone/0,020 mg éthinyloestradiol) et Qlaira (diénogest/valérate d'estradiol, posologie dégressive) respectivement. Des préparations d'hormones contenant l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) font partie des bras de comparaison dans ces études. Dans les deux études, toutes les femmes incluses auxquelles a été prescrit un contraceptif oral ont été interrogées sur la raison de la prescription en ligne de base (après avoir reçu la prescription). En raison de la nature observationnelle de ces deux études, visant à comparer des contraceptifs oraux combinés nouvellement commercialisés avec un groupe témoin, il n'y avait pas de restriction à des associations hormonales orales spécifiques dans le groupe de comparaison. Les professionnels de santé ont inclus des utilisatrices de l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) dans les études, parce que dans de nombreux pays européens l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) mentionne la contraception chez les femmes nécessitant un traitement pour des affections cutanées androgènes dépendantes.

Étude INAS-OC

INAS-OC est une étude de surveillance prospective, non interventionnelle et active, conçue pour évaluer le risque de l'utilisation de courte et de longue durée de YAZ (3 mg drospirénone/0,020 mg éthinyloestradiol), de Yasmin (3 mg drospirénone/0,030 mg éthinyloestradiol), ainsi que de contraceptifs oraux et de l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg), menée dans 6 pays européens et aux États-Unis. Les critères principaux d'évaluation intéressants sont les événements cardiovasculaires, en particulier l'incidence des TEV et TEA, pendant l'utilisation de la contraception orale. Un nombre total de 1672 utilisatrices de préparations contenant l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) ont été incluses dans l'étude, représentant 7,5 % de la population totale de l'étude.

Dans cette étude, environ 60 % des femmes auxquelles a été prescrite une préparation contenant l'association ACP/EE ont indiqué spécifiquement dans le questionnaire de ligne de base que leur prescription de l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) était due à l'acné et/ou au syndrome ovarien polykystique (SOPK) et ce, en dépit du fait que le critère d'inclusion dans l'étude sélectionnait en grande majorité des patientes chez lesquelles la contraception aurait été la raison première de la consultation. Le fait que les femmes rappelaient le lien avec l'acné ou le SOPK indique qu'il a été spécifiquement discuté du besoin de traitement pour l'affection cutanée/l'hyperandrogénisme chez les femmes individuelles pendant la consultation et qu'il a suscité la prescription de l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg).

Étude INAS-SCORE

L'étude INAS-SCORE a débuté après le lancement de Qlaira (diénogest/valérate d'estradiol, posologie dégressive) en Europe (septembre 2009) et aux USA (octobre 2010) et est une étude de sécurité après autorisation, prospective et non interventionnelle, menée en Autriche, France, Allemagne, Italie, Pologne, Suède, au Royaume-Uni et aux USA. L'étude (actuellement en cours) a pour but d'évaluer les risques de l'utilisation de courte et de longue durée de Qlaira (diénogest/valérate d'estradiol, posologie dégressive) et de contraceptifs oraux, y compris de l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg).

Un nombre total de 1094 utilisatrices de préparations contenant de l'ACP ont été incluses dans l'étude, soit 5,5 % de la population totale de l'étude, selon le 6^e rapport intermédiaire de cette étude en cours.

Dans cette étude, près de 67 % des femmes auxquelles ont été prescrites des préparations contenant de l'ACP ont rappelé après la discussion avec leur professionnel de santé que leur prescription individuelle avait été délivrée pour l'acné et/ou le SOPK, ce qui indique que le problème de l'affection cutanée a été abordé lors de la consultation de conseil et mentionnée comme principale raison de la de la prescription de l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg).

Dans son commentaire, le titulaire de l'AMM a déclaré que les données de ces deux études indiquent que, même si la raison première de la consultation est presque certainement la contraception, 63 % des prescriptions de l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) pouvaient être associées par les patientes elles-mêmes à l'acné et/ou à d'autres affections hyperandrogéniques. L'interrogation directe du médecin prescripteur serait nécessaire pour en établir la proportion réelle. Aucune étude n'a recueilli de telles données et il faut donc garder à l'esprit cette limite de la conception de l'étude lors de l'interprétation des données.

Études de cohortes

Le titulaire de l'AMM a présenté une synthèse de 6 études de cohortes (dont 2 avec des analyses cas-témoins emboîtées supplémentaires), ainsi que 7 études cas-témoins visant à évaluer le risque de TEV et une étude de cohorte d'évaluation du risque de TEA que présente l'association ACP/EE. Dans ces études, le risque de TEV chez les utilisatrices de l'association ACP/EE a été comparé au risque de TEV que présente la non-utilisation, ainsi que de différents types de contraceptifs oraux combinés (COC). Il n'a pas été présenté de données de sécurité comparatives en fonction des produits autorisés pour le traitement de l'acné/hirsutisme/SOPK.

Aucune des études ne présente des informations sur le taux de décès par TEV chez les utilisatrices de l'association ACP/EE, sauf l'étude Seaman 2003, qui indique qu'aucun des 179 événements de TEV, y compris les 23 événements observés chez des patientes exposées à l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg), n'a été fatal.

Plusieurs études observationnelles visaient à évaluer le risque de TEV lié à l'utilisation de l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg). Les études montrent une très forte variabilité de son risque relatif, par comparaison avec la non-utilisation ou d'autres COC, ainsi que de son risque absolu de TEV. Dans les premières études, il a été rapporté que le risque de TEV (idiopathique) chez les utilisatrices de l'association ACP/EE est plus élevé par comparaison avec celui d'utilisatrices respectivement de COC contenant du lévonorgestrel ou de COC conventionnels faiblement dosés en estrogènes (< 50 µg) (Vasilakis-Scaramozza & Jick 2001, Seaman *et al.*, 2003). Des études ultérieures (Lidegaard *et al.*, 2003, Seaman *et al.*, 2004), la dernière traitant du problème des facteurs confondants, ont conclu que le risque absolu de TEV chez les femmes prenant l'association ACP/EE n'est pas significativement plus élevé que pour les femmes sous COC. Des études plus récentes portant sur l'évaluation du risque de TEV chez les utilisatrices de différents COC et de l'association ACP/EE (notamment Lidegaard 2009, Hylckama 2009) présentaient des défauts méthodologiques majeurs (données manquantes pour les facteurs confondants), qui soulèvent des questions quant à la validité de leurs conclusions. De plus, les schémas d'utilisation de l'association ACP/EE et de COC pour la contraception orale peuvent différer considérablement.

L'interruption et la reprise sont probablement plus fréquentes pour l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) qui est indiquée pour le traitement des affections androgènes dépendantes, telles que l'acné, et pour lesquelles l'étiquette du produit laisse entendre que la médication peut être arrêtée après l'amélioration des symptômes et reprise en cas de récurrence des symptômes. Comme l'ont démontré des données récentes, la reprise ou le passage à un autre COC après un arrêt est associé(e) à un risque accru. Globalement, il n'y a pas de preuve concluante d'un risque de TEV plus élevé avec l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) par rapport aux COC, y compris ceux contenant du lévonorgestrel.

Des études épidémiologiques ont suggéré une association entre l'utilisation de COC en général et un risque accru de maladies thrombotiques et thrombo-emboliques artérielles, comme l'infarctus du myocarde, ainsi que d'accidents vasculaires cérébraux. Ces événements surviennent rarement. Des événements thrombo-emboliques artériels peut engager le pronostic vital ou avoir une issue fatale. Il n'y a que peu de données relatives aux maladies thrombotiques et thrombo-emboliques artérielles avec l'utilisation de l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) ou de l'acétate de cyprotérone seul. Dans une étude récente (Lidegaard, 2012), les analyses comparatives du risque relatif d'accident thrombotique et d'infarctus du myocarde entre les différentes progestines, lévonorgestrel compris, et la non-utilisation sont du même ordre de grandeur et ne montrent pas de différences entre les diverses progestines. De plus, en ce qui concerne l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) en fonction de la non-utilisation, la différence n'atteint même pas la signification statistique.

Déclarations après mise sur le marché

Les événements thrombo-emboliques sont des effets indésirables rares connus, associés à l'utilisation de préparations contenant des œstrogènes et des progestogènes, notamment de l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg).

Le titulaire de l'AMM du médicament original a soumis dans les rapports annuels de pharmacovigilance du médicament (PSUR) des informations sur les événements thrombo-emboliques observés avec l'association ACP/EE. D'après le dernier PSUR (rapport couvrant la période du 1er juin 2011 au 31 mai 2012, date de fin de la période d'analyse: 31 mai 2012), la fréquence des déclarations pour l'ensemble des événements thrombotiques/thrombo-emboliques (artériels, veineux et non spécifiés) reçues pendant la période couverte par le rapport était de 1,3 pour 100 000 femmes-années. Par comparaison avec une fréquence de déclaration correspondante se situant entre 0,8 et 1,5 pour 100 000 femmes-années pour les six périodes des PSUR précédents, il n'y a pas de preuve d'une augmentation globale de la fréquence de déclaration d'événements thrombotiques/thrombo-emboliques. La fréquence de déclaration est inférieure à l'incidence des TEV rapportée dans les études épidémiologiques.

Pour la période allant du lancement mondial de l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) au 30 janvier 2013, le titulaire de l'AMM a reçu de sources du monde entier la déclaration de 968 cas [graves (93 %) et non graves (7 %), médicalement confirmés (85 %) et non médicalement confirmés (15 %)] rapportant des événements thrombotiques/thrombo-emboliques de toutes natures confondues (artériels, veineux et non spécifiés) survenus chez des patientes. L'un de ces 968 cas a été rapporté dans l'essai clinique ME94162/AI58. Ces 968 cas représentent 7 % du nombre total cumulé des rapports d'effets indésirables reçus jusqu'au 30 janvier 2013 (n = 13 875 au total).

L'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) a été prescrite conformément à l'indication (c'est-à-dire pour des symptômes androgéniques) dans 40 % des cas et prescrite hors indication dans 31 % des cas (comme contraceptif ou pour des cycles menstruels irréguliers). Dans 30 % des cas, l'indication de la prescription était inconnue.

Le taux général mondial de déclarations spontanées pour tous les cas rapportant un événement thrombotique/thrombo-embolique est de 1,3 pour 100 000 femmes-années. L'estimation est basée sur une exposition calculée pour les patientes du monde entier de 75 417 345 femmes-années et 968 rapports mondiaux d'événements TE reçus du monde entier.

L'âge était indiqué pour 877 des 968 (90,6 %) des patientes. Elles étaient âgées de 13 à 63 ans (moyenne 27 ans, médiane 25 ans) au moment de l'événement. 88 (9,1 %) des déclarations d'effets indésirables concernaient des patientes âgées de moins de 18 ans, 639 (66 %) patientes étaient âgées de 18 à 35 ans et 150 (15,5 %) déclarations concernaient des patientes âgées de plus de 35 ans. L'âge n'était pas mentionné pour 91 (9,4 %) des patientes.

Le poids et la taille étaient mentionnés pour 258 (26,7 %) des 968 patientes. L'IMC pour ces patientes se situait entre 15 et 54 (moyenne 24, médiane 23), tandis qu'un IMC supérieur à 30 kg/m² était documenté dans 33 (3,4 %) de ces rapports.

La plupart des rapports concernaient des patientes âgées de 18 à 35 ans (66 %). Il n'y a pas d'éléments indiquant une incidence plus forte dans ce groupe d'âge, mais seulement un taux de déclaration plus élevé, car l'exposition des patientes n'a pas été indiquée en fonction des différentes catégories d'âge.

Médications concomitantes

Pour 879 (90,8 %) des 968 cas de TE, l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) était le seul médicament suspecté. Elle est souvent utilisée avec la cyprotérone 10 mg (ACP 10 mg) à différentes doses quotidiennes, pour augmenter les effets anti-androgènes. C'est pourquoi les cas de déclaration d'effets indésirables TE trouvés à partir des sources du monde entier comprennent également les cas survenus lors de l'utilisation de l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) avec celle d'ACP 10 mg (n = 48 [5 %] des cas au total). Le traitement combiné par l'association ACP/EE et l'ACP 10 mg présente un profil de sécurité différent, comme le mentionne l'étiquetage de l'ACP 10 mg.

En outre, l'utilisation concomitante d'un autre contraceptif hormonal, signalé également comme médicament suspecté, a été documentée dans 21 (2,2 %) des rapports de cas de TE reçus; 20 patientes recevaient concomitamment différents COC et, dans un cas, il a été rapporté une utilisation concomitante d'un dispositif intra-utérin (DIU) libérant du lévonorgestrel.

De plus, des médicaments co-suspectés, comme le citalopram, le thalidomide, l'olanzapine, des agents antinéoplasiques, le natalizumab, le succinate de méthylprednisolone sodique, des antibiotiques ou l'isotrétinoïne, ont été rapportés chez 20 (2,1 %) des patientes.

Cas non fatals

Dans 892 (92,1 %) des 968 cas, des TE non fatales ont été rapportées lors de l'utilisation de l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg), dont 760 étaient médicalement confirmées. Cela se traduit par un taux global de déclarations spontanées de 1,2 rapport de TE non fatales pour 100 000 femmes-années avec l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg).

Cas fatals

Au total, 76 (7,9 %) des 968 rapports d'effets indésirables du médicament avec des événements TE ont signalé des issues fatales; 66 étaient des rapports médicalement confirmés et 10 étaient des déclarations non médicalement confirmées de consommatrices.

Cela se traduit par un taux global de déclaration spontanée de 0,10 rapport de TE fatales pour 100 000 femmes-années avec l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg). Parmi ces 76 rapports, 67 (88,2 %) signalaient une embolie pulmonaire avec ou sans TVP ou thrombose non spécifiée, 8 (10,5 %) des rapports décrivaient des événements cérébraux et 1 (1,3 %) concernait des événements de dyspnée, de coagulation intravasculaire disséminée et de troubles circulatoires dans un contexte d'insuffisance multi-organe, d'insuffisance hépatique aiguë, de coma hépatique, d'insuffisance de moelle osseuse, de septicémie fongique, de pneumonie et d'histiocytose hémato-phagique chez une patiente souffrant d'alcoolisme, de leucémie myéloïde aiguë, sous polychimiothérapie et traitement par des antibiotiques. Il n'y a pas de cas pour lequel une TEA avec issue fatale a été rapportée.

Événements thrombo-emboliques artériels

Un total de 52 (5,4 %) des 968 cas trouvés, signalaient une ou plusieurs TEA liées à l'utilisation de l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg).

Cela se traduit par un taux de déclaration de 0,07 effet indésirable du médicament pour 100 000 femmes-années avec l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg). Cette estimation est basée sur une exposition des patientes calculée pour 75 417 345 femmes-années et 52 déclarations d'événements emboliques et thrombotiques artériels dans le monde entier.

Il n'y avait pas de cas pour lequel une TEA avec issue fatale a été rapportée.

Événements thrombo-emboliques veineux

Un total de 789 (81,5 %) des 968 cas trouvés signalaient une ou plusieurs TEV liées à l'utilisation de l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg).

Cela se traduit par un taux de déclaration de 1,05 effet indésirable pour 100 000 femmes-années avec l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg). Cette estimation est basée sur l'exposition des patientes calculée pour 75 417 345 femmes-années et 789 déclarations d'événements emboliques et thrombotiques veineux dans le monde entier.

Informations reçues après la date de fin de la période d'analyse du 30 janvier 2013

À la suite de l'attention suscitée dans les médias après le lancement de la procédure de saisine, plusieurs rapports ont été soumis réciproquement. Le titulaire de l'AMM a reçu de sources du monde entier la déclaration de 175 cas au total [tous graves, médicalement confirmés (38,3 %, n = 67 au total) et non médicalement confirmés (61,7 %, n = 108 au total)] rapportant des événements thrombotiques/thrombo-emboliques (TE) de toutes natures confondues (artériels, veineux et non spécifiés) survenus chez des patientes en liaison avec l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg), en plus des 968 cas de TE présentés dans l'analyse principale. Parmi ces 175 cas, 15 ont eu une issue fatale (4 rapports médicalement confirmés et 11 déclarations non médicalement confirmées de consommatrices).

Le nombre total actualisé de déclarations jusqu'au 6 Mars 2013 est de 1143 rapports signalant des cas de TE.

Le taux global de déclarations spontanées mondiales de tous les cas d'événements TE à la date de fin de la période d'analyse (*data-lock point, DLP*) du 6 mars 2013 est estimé à 1,5 pour 100 000 femmes-années, de 1,4 pour les cas de TE non fatales pour 100 000 femmes-années et de 0,1 pour les cas de TE fatales pour 100 000 femmes-années avec l'association ACP/EE [91 cas fatals (8 %) au total sur 1143 cas].

En conclusion, les événements thrombo-emboliques sont des effets indésirables du médicament connus, associés à l'utilisation de préparations contenant des estrogènes et des progestogènes. Un risque accru est identifié pour les événements thrombotiques/thromboemboliques (pouvant être fatals dans 1 à 2 % des cas) de la liste figurant dans la fiche technique CDS (*Core Data Sheet*) de la société concernant l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg).

De plus, le PRAC a recommandé d'inclure des informations dans le paragraphe relatif aux troubles circulatoires lors du passage au médicament ou de sa reprise. Plus particulièrement, le risque supplémentaire de TEV est le plus élevé pendant l'année qui suit le moment où une femme commence à prendre l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) ou recommence à prendre ou passe à ce médicament après une période sans prise de pilule d'au moins un mois.

b. Utilisation hors indication

L'utilisation hors indication a été définie en fonction des indications thérapeutiques de l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg), car les formulations des indications dans le RCP diffèrent d'un pays à l'autre,

selon les réponses nationales des autorités sanitaires à l'examen du produit par le groupe de travail Pharmacovigilance de l'EMA, mené en 2002.

L'utilisation hors indication serait essentiellement équivalente à la prescription de l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) comme contraceptif chez les patientes ne nécessitant pas de traitement de l'acné. Plusieurs bases de données ont été consultées.

Les données de l'IMS (*Intercontinental Marketing Services*) relatives à la prescription sont de valeur limitée, parce qu'elles n'incluent pas une catégorie intitulée «contraception en l'absence d'acné». En outre, les données ne fournissent pas systématiquement des informations sur les antécédents médicaux de la patiente (par exemple, des antécédents d'acné ou de symptômes hyperandrogéniques) ni sur les résultats cliniques, car les médecins ont tendance à remplir les formulaires pour l'IMS avec seulement le minimum des informations obligatoires. Ces informations manquantes seraient essentielles pour l'évaluation des vraies raisons pour lesquelles les prescripteurs choisissent un produit plutôt qu'un autre.

Les données de la société d'étude *Cegedim Promotional Data* indiquent 32 % seulement d'utilisation pour la contraception, tandis que des données longitudinales indiquent 3,4 % seulement d'utilisation pour la contraception; les données de panel de Pharmalink pour l'Allemagne indiquent 53 % d'utilisations comme contraceptif, pour lesquelles la raison de la prescription indiquée est l'acné à 75 % et d'autres raisons à 25 %.

Il convient de noter que le syndrome ovarien polykystique (SOPK) mentionné par les professionnels de santé comme indication reflète l'utilisation de l'association ACP/EE pour le traitement des symptômes du SOPK liés aux androgènes, tels que l'acné ou l'hirsutisme.

Les données de synthèse de l'IMS pour les prescriptions en France (examen du rapport bénéfice/risque par l'ANSM du 5 février 2013) suggèrent que les médicaments contenant l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) sont prescrits pour la contraception.

Cela est le cas dans 54 % des 60 % des prescriptions des médecins généralistes (soit 32,4 % de l'ensemble des prescriptions) et dans 75 % des 36 % des prescriptions des gynécologues (27,8 % de l'ensemble des prescriptions), ce qui implique qu'environ 60 % de toutes les prescriptions en France de l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) concernent la contraception et correspondraient donc à une utilisation hors indication, compte tenu du fait que l'indication en France est uniquement l'acné.

Deux vastes études de surveillance après mise sur le marché actuellement en cours (INAS-OC et INAS-SCORE) ont généré des données accessoires sur l'utilisation de l'association ACP/EE. Ces études ont porté sur la sécurité des contraceptifs oraux combinés YAZ (3 mg de drospirénone/0,020 mg d'éthinylestradiol) et Qlaira (diénogest/valérate d'estradiol, posologie dégressive) respectivement. Des préparations hormonales contenant l'association ACP/EE faisaient partie des bras de comparaison de ces études.

Ces études donnent certaines informations concernant l'utilisation de l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) comme contraceptif.

Dans l'étude INAS-OC, 28,1 % des utilisations concernent la contraception, sur un nombre total de 1672 utilisatrices de préparations contenant de l'ACP incluses dans l'étude, ce qui représente 7,5 % de la population totale de l'étude. Dans cette étude, près de 60 % des femmes auxquelles a été prescrite une préparation contenant de l'ACP ont spécifiquement indiqué dans le questionnaire de ligne de base que leur prescription de l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) était due à l'acné et/ou au SOPK.

Dans l'étude INAS-SCORE, 20,2 % des utilisations concernent la contraception, sur un nombre total de 1094 utilisatrices de préparations contenant de l'ACP, ce qui représente 5,5 % de la population totale de l'étude.

Les données de ces deux études indiquent que, même lorsque la raison première de la consultation est très certainement la contraception, 63 % des prescriptions de l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) pouvaient être associées par les patientes elles-mêmes à l'acné ou à d'autres symptômes hyperandrogéniques.

Il est évident que, dans les indications actuellement approuvées dans l'UE, une utilisation hors indication est observée. D'après les données de l'IMS de 2012, provenant de 16 pays européens, le pourcentage de prescriptions de l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) dans l'acné varie de 0 à 54 %, avec une médiane à 9 %. Le PRAC a pris en compte toutes les données ci-dessus pour les médicaments contenant l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) et a recommandé une clarification de l'indication des médicaments.

Conclusions relatives à la sécurité

En conclusion, le PRAC a pris en compte toutes les données de sécurité actuellement disponibles pour les médicaments contenant l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) et a recommandé que ces médicaments doivent être contre-indiqués chez les patientes présentant des antécédents de ou une prédisposition héréditaire à la thrombose veineuse. De plus, le PRAC a insisté sur le fait que ces produits ne doivent pas être pris concomitamment avec d'autres contraceptifs hormonaux et également que la nécessité de poursuivre le traitement doit être évaluée périodiquement, sachant que le temps nécessaire pour soulager les symptômes est d'au moins trois mois.

Efficacité clinique

Les médicaments contenant l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) ont des effets anti-androgéniques. Les effets sur l'hirsutisme et la séborrhée ont été étudiés principalement dans le cadre du traitement de l'acné et/ou du syndrome ovarien polykystique (SOPK).

Chez les femmes présentant des affections cutanées androgéniques sensibles, l'efficacité dans l'acné modérée et sévère avec/sans séborrhée et/ou dans l'hirsutisme est démontrée dans plus de 30 essais sponsorisés et non sponsorisés, y compris des essais comparatifs, des essais non contrôlés et des études pilotes. Le temps nécessaire pour soulager les symptômes est d'au moins trois mois et les effets sont plus prononcés lorsque la durée du traitement est plus longue.

a. Traitement de l'hirsutisme

Pour le traitement de l'hirsutisme seul (le plus souvent chez des patientes souffrant de SOPK), 13 études ont démontré une efficacité par rapport à d'autres traitements. Une étude publiée récemment, portant sur la comparaison de l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) avec les associations drospirénone/EE et désogestrel/EE, a montré qu'après 6 mois ces médicaments étaient d'une efficacité équivalente, mais qu'après 12 mois, l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) présentait l'effet anti-androgénique le plus fort, suivie par l'association drospirénone/EE, désogestrel/EE étant la plus faible. Ce résultat est prévisible au vu des différences des propriétés anti-androgéniques de la cyprotérone, de la drospirénone et du désogestrel. La cyprotérone possède la plus forte activité anti-androgène.

Dans l'étude Cochrane sur le traitement de l'hirsutisme, neuf études cliniques répondaient aux critères d'inclusion. Une seule consistait à évaluer l'efficacité de l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg), comparée à celle d'un placebo. Dans cette étude, il a été observé une amélioration subjective significative de l'hirsutisme; cependant, aucune évaluation objective n'a été réalisée.

Lors de la comparaison avec d'autres options de traitement médical, aucune différence clinique n'a été détectée dans l'hirsutisme, lorsque l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) était comparée avec d'autres médicaments (spironolactone, finastéride, analogues de la GnRH, kétoconazole). La seule différence

dans le résultat clinique était une amélioration significative du score de Ferriman-Gallwey (FG) à 12 mois, lorsque l'acétate de cyprotérone était comparé au flutamide.

b. Séborrhée

La séborrhée a été évaluée principalement dans le cadre de l'acné. L'effet de l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) sur les symptômes séborrhéiques, tels que peau grasse et cheveux gras, commence après 3 à 4 cycles de traitement et les résultats sont plus prononcés après un traitement plus long. Comme pour le traitement de l'acné, les pourcentages d'amélioration varient selon l'étude et dépendent des méthodes appliquées pour l'évaluation des effets.

c. Alopécie androgénétique

Les données relatives à l'efficacité de l'association ACP/EE dans l'alopecie androgénétique, sauf en ce qui concerne le mécanisme d'action, sont limitées à une petite étude (DeCecco L. *et al.*, 1987), dans laquelle quelques effets bénéfiques limités ont été notés.

d. Acné sans caractères androgéniques

Concernant l'acné sans caractères androgéniques, une étude visait à comparer l'association ACP/EE avec l'antibiotique tétracycline systémique et elle a montré une efficacité similaire (Greenwood R. *et al.*, 1985). Deux études (A18566, 2004, Palombo-Kinne E. *et al.*, 2009) portant sur la comparaison de l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) avec un contraceptif oral combiné contenant du diénogest et un contraceptif oral combiné contenant du norgestimate, ont également montré une efficacité similaire.

Deux études visaient à comparer l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) avec l'association lévonorgestrel/EE (LNG/EE). Les résultats indiquent qu'après 6 mois de traitement, l'efficacité de l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) était supérieure et de façon statistiquement plus significative que celle de l'association LNG/EE.

La récente revue de Cochrane (Arowojolu AO. *et al.*, 2012) pour l'évaluation de l'efficacité de contraceptifs oraux combinés utilisés pour l'acné, a indiqué qu'en ce qui concerne les différences d'efficacité comparée des contraceptifs, les données étaient trop limitées pour faire une quelconque comparaison concluante. Cependant, sur la base des meilleurs éléments de preuve disponibles, les auteurs ont conclu que le traitement contenant de l'acétate de cyprotérone améliorait l'acné plus efficacement que celui contenant du lévonorgestrel, que le traitement par l'acétate de cyprotérone donnait de meilleurs résultats pour l'acné que celui par le désogestrel, mais que les études donnaient des résultats contradictoires, enfin que le traitement contenant de la drospirénone s'est avéré plus efficace que celui contenant du norgestimate ou de l'acétate de nomégestrol, mais moins efficace que le traitement par l'acétate de cyprotérone.

e. Effet contraceptif

L'effet contraceptif de l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) a fait l'objet de plusieurs études au moment de l'autorisation. L'indice de Pearl global pour l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) dans un vaste essai clinique était de 0,12 avec une limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de 0,44. Les calculs répondaient aux exigences en matière de précision de la ligne directrice relative à l'investigation clinique des contraceptifs stéroïdiens chez les femmes².

² Ligne directrice relative à l'investigation clinique des contraceptifs stéroïdiens chez les femmes [Guideline on clinical investigation of steroid contraceptives in women. EMEA/CPMP/EWP/519/98 Rev 1., (2005)]

Tableau 1 Indice de Pearl basé sur l'essai clinique mené avec l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) (Étude 8186, Aydinlik *et al.*, 1990)

	Échec de la méthode	Total
nombre de cycles	20 746*	21 196
nombre de grossesses	0	2
indice de Pearl	0	0,1226647
intervalle de confiance à 95 % à deux bornes	0; 0,2311345	0,01485552; 0,4430523

*calculé comme étant le nombre total de cycles, n = 21 196, moins le nombre de cycles, n = 450, au cours desquels la médication n'a pas été prise.

De plus, l'effet contraceptif de l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) a été étudiée dans une étude européenne de surveillance active (étude EURAS). La comparaison des indices de Pearl dans l'étude EURAS a démontré que celui de l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) était de 0,37 (IC à 95 % 0,19 - 0,65), ce qui est comparable à celui obtenu pour des contraceptifs combinés autorisés (qui varie entre 0,48 et 0,63).

Conclusions relatives à l'efficacité

Le PRAC a examiné toutes les données cumulées d'efficacité et de sécurité soumises pour les indications d'acné et de séborrhée, d'hirsutisme et d'alopécie. Il a également pris note des données disponibles concernant l'effet contraceptif hormonal des médicaments contenant l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg). Le PRAC est d'avis que les bénéfices des médicaments contenant l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) restent supérieurs aux risques dans le traitement de l'acné modérée à sévère liée à une sensibilité aux androgènes (avec ou sans séborrhée) et/ou de l'hirsutisme, chez les femmes en âge de procréer. Pour le traitement de l'acné, ces médicaments ne doivent être utilisés qu'après échec d'un traitement topique ou de traitements antibiotiques systémiques. Pour l'alopécie, au vu des données d'efficacité très limitées, le PRAC a estimé que le rapport bénéfice/risque n'est pas favorable et que, par conséquent, ces médicaments ne doivent plus être approuvés dans cette indication thérapeutique.

Mesures de minimisation des risques

Le PRAC a adopté une indication actualisée constituant l'une des mesures de minimisation des risques, en tenant compte de toutes les données et en clarifiant quelles sont les affections pour lesquelles ces médicaments sont indiqués.

Étant donné les risques de TEV et de TEA, le PRAC a considéré qu'il était nécessaire de s'assurer que toutes les informations importantes pour une utilisation sûre de ces produits soient appliquées à l'ensemble des produits autorisés et a par conséquent convenu de la formulation de toutes les rubriques traitant du risque de TEV/TEA.

Le PRAC a approuvé une communication directe aux professionnels de santé (*Direct Healthcare Professional Communication, DHPC*), pour faire connaître le résultat du présent examen, pour transmettre aux professionnels de santé l'indication actualisée et insister sur le risque d'événements thrombo-emboliques.

Le PRAC a également convenu de la nécessité de soumettre un plan de gestion des risques, car il n'y a pas de plan communautaire de gestion des risques en place pour ces médicaments.

De plus, le PRAC a demandé de fournir, dans le cadre de la soumission du plan de gestion des risques, un protocole d'étude de l'utilisation des médicaments, afin de mieux caractériser les pratiques de

prescription de ces médicaments lors d'une utilisation clinique typique dans des groupes représentatifs de prescripteurs et d'évaluer les principales raisons de la prescription.

En outre, le PRAC a demandé de présenter le protocole d'une étude de sécurité après autorisation (*Post Authorisation Safety Study, PASS*) dans le cadre de la soumission du plan de gestion des risques, pour évaluer l'efficacité des activités de minimisation des risques.

Enfin, le PRAC a demandé que soient soumis, dans le cadre du plan de gestion des risques, des matériels éducatifs pour les prescripteurs concernant le risque de TEV et de TEA, ainsi que pour les patientes pour les sensibiliser aux symptômes de TEV et de TEA. Cela constituait également l'un des principaux points que le groupe d'experts a recommandé au PRAC lors de sa réunion.

Rapport bénéfice/risque

Le PRAC a estimé que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant l'association acétate de cyprotérone/éthinyloestradiol (2 mg/0,035 mg) est favorable, car les bénéfices restent supérieurs aux risques dans le traitement de l'acné modérée à sévère liée à une sensibilité aux androgènes (avec ou sans séborrhée) et/ou de l'hirsutisme, chez les femmes en âge de procréer. Pour le traitement de l'acné, les médicaments ne doivent être utilisés qu'après échec d'un traitement topique ou de traitements antibiotiques systémiques. De plus, le PRAC a noté que ces médicaments ont des effets de contraceptifs hormonaux et, de ce fait, leur utilisation concomitante avec un autre contraceptif hormonal est contre-indiquée. En outre, le PRAC a approuvé d'autres modifications des informations sur le produit, des activités de pharmacovigilance et des mesures de minimisation des risques supplémentaires, pour traiter le risque d'événements thrombo-emboliques. Pour l'alopécie, au vu de l'ensemble des données de sécurité disponibles, en particulier en ce qui concerne le risque d'événements thrombo-emboliques graves, et des données d'efficacité très limitées, le PRAC a estimé que le rapport bénéfice/risque n'est pas favorable et que par conséquent ces médicaments ne doivent plus être autorisés dans cette indication thérapeutique.

Conclusion générale et conditions des autorisations de mise sur le marché

Le PRAC, après examen de l'affaire telle que présentée en annexe dans le rapport d'évaluation de la saisine, recommande que

- a. les titulaires des autorisations de mise sur le marché doivent sponsoriser une étude de sécurité après autorisation, ainsi que l'évaluation du suivi des résultats de cette étude;
- b. les titulaires des autorisations de mise sur le marché doivent mettre en œuvre des mesures de minimisation des risques;
- c. les autorisations de mise sur le marché doivent être modifiées.

Le PRAC a jugé qu'une communication directe aux professionnels de santé (*Direct Healthcare Professional Communication, DHPC*) était nécessaire pour faire connaître le résultat du présent examen.

Le PRAC a également recommandé que les titulaires des AMM doivent soumettre un plan complet de gestion des risques (PGR) dans les trois mois qui suivent la décision de la présente procédure. Le protocole d'une étude de l'utilisation des médicaments, afin de mieux caractériser les pratiques de prescription des médicaments lors d'une utilisation clinique typique dans des groupes représentatifs de prescripteurs et d'évaluer les principales raisons de la prescription, doit également être soumis dans le cadre du PGR.

Le PRAC a estimé que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant l'association acétate de cyprotérone/éthinyloestradiol (2 mg/0,035 mg) dans le traitement de l'acné modérée à sévère liée à

une sensibilité aux androgènes (avec ou sans séborrhée) et/ou de l'hirsutisme chez les femmes en âge de procréer reste favorable, sous réserve des restrictions, mises en garde, autres modifications des informations sur les produits, activités supplémentaires de pharmacovigilance et mesures complémentaires de minimisation des risques, qui ont été approuvées.

Motifs de la recommandation du PRAC

Considérant que

- le PRAC a examiné la procédure au titre de l'article 107i de la directive 2001/83/CE, pour les médicaments contenant l'association acétate de cyprotérone/éthinyloestradiol (2 mg/0,035 mg);
- le PRAC a passé en revue toutes les données disponibles issues d'études cliniques, d'études pharmacoépidémiologiques, de la littérature publiée, de l'expérience acquise après mise sur le marché en matière de sécurité des médicaments contenant l'association acétate de cyprotérone/éthinyloestradiol (2 mg/0,035 mg), ainsi que les soumissions des parties intéressées, en particulier en ce qui concerne le risque d'événements thrombo-emboliques;
- le PRAC a confirmé le risque connu de thrombo-embolie des médicaments contenant l'association acétate de cyprotérone/éthinyloestradiol (2 mg/0,035 mg) et a recommandé un étiquetage clair des symptômes des événements thrombo-emboliques, ainsi que les facteurs de risque pour les événements thrombo-emboliques;
- le PRAC a aussi examiné toutes les données cumulées d'efficacité et de sécurité présentées pour les indications d'acné et de séborrhée, d'hirsutisme et d'alopécie;
- le PRAC a également pris note des données disponibles concernant l'effet contraceptif hormonal des médicaments contenant l'association acétate de cyprotérone/éthinyloestradiol (2 mg/0,035 mg);
- le PRAC est d'avis que les bénéfices des médicaments contenant l'association acétate de cyprotérone/éthinyloestradiol (2 mg/0,035 mg) restent supérieurs aux risques dans le traitement de l'acné modérée à sévère liée à la sensibilité aux androgènes (avec ou sans séborrhée) et/ou de l'hirsutisme, chez les femmes en âge de procréer. Pour le traitement de l'acné, les médicaments ne doivent être utilisés qu'après échec d'un traitement topique ou de traitements antibiotiques systémiques;
- le PRAC a également considéré qu'au vu des données de sécurité actuellement disponibles, pour conserver un rapport bénéfice/risque favorable pour les indications susmentionnées, les médicaments contenant l'association acétate de cyprotérone/éthinyloestradiol (2 mg/0,035 mg) doivent être contre-indiqués chez les patientes ayant des antécédents de ou une prédisposition héréditaire à la thrombose veineuse. De plus, le PRAC a insisté sur le fait que ces produits ne doivent pas être prescrits concomitamment avec d'autres contraceptifs hormonaux. Le PRAC a aussi recommandé d'apporter des modifications supplémentaires aux informations sur le produit, notamment pour indiquer qu'il convient d'évaluer périodiquement la nécessité de poursuivre le traitement, sachant que le temps nécessaire pour soulager les symptômes est d'au moins trois mois;
- le PRAC a par ailleurs estimé qu'il était nécessaire de prendre des mesures de minimisation des risques supplémentaires, telles que l'information des patientes et des professionnels de santé. Une étude de l'utilisation des médicaments pour caractériser les pratiques de prescription des médicaments lors d'une utilisation clinique typique dans des groupes représentatifs de prescripteurs a également été envisagée. En outre, le PRAC a demandé qu'une PASS soit menée pour évaluer l'efficacité des activités de minimisation des risques;

- pour l'alopecie, au vu de l'ensemble des données de sécurité disponibles, en particulier en ce qui concerne le risque d'événements thrombo-emboliques graves, et des données d'efficacité très limitées, le PRAC a estimé, conformément à l'article 116 de la directive 2001/83/CE, que le rapport bénéfice/risque n'est pas favorable et que par conséquent ces médicaments ne doivent plus être autorisés dans cette indication thérapeutique,

le PRAC, conformément à l'article 107j, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE, a recommandé à la majorité que

- a. les titulaires des autorisations de mise sur le marché doivent sponsoriser une étude de sécurité après autorisation, ainsi que l'évaluation du suivi des résultats de cette étude, et une étude de l'utilisation des médicaments (voir Annexe IV – Conditions des autorisations de mise sur le marché);
- b. les titulaires des autorisations de mise sur le marché doivent mettre en œuvre des mesures de minimisation des risques;
- c. les autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant l'association acétate de cyprotérone/éthinyloestradiol (2 mg/0,035 mg) (voir Annexe I) doivent être modifiées (conformément aux changements apportés aux informations sur le produit présentés en Annexe III).

Position du CMD(h)

Le CMD(h), après examen de la recommandation du PRAC datée du 16 mai 2013, conformément à l'article 107k, paragraphes 1 et 2 de la directive 2001/83/CE, a adopté une position sur la modification des termes des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant l'association acétate de cyprotérone/éthinyloestradiol (2 mg/0,035 mg), pour lesquelles les rubriques correspondantes du résumé des caractéristiques du produit et de la notice figurent dans l'annexe III et sous réserve des conditions exposées dans l'annexe IV.

Annexe III

**Modifications des sections concernées du Résumé des Caractéristiques du
Produit (RCP)
et de la notice**

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Rubrique 4.1 Indications thérapeutiques

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

Traitement de l'acné modérée à sévère liée à une sensibilité aux androgènes (associée ou non à une séborrhée) et/ou de l'hirsutisme, chez les femmes en âge de procréer.

Pour le traitement de l'acné, <nom du produit> doit être utilisé uniquement après échec d'un traitement topique ou de traitements antibiotiques systémiques.

Dans la mesure où < nom du produit> est également un contraceptif hormonal, il ne doit pas être utilisé en association avec d'autres contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.3).

Rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration

[The wording below should be inserted in this section]

[...]

Durée d'utilisation

Trois mois au moins sont nécessaires pour obtenir une amélioration des symptômes. La nécessité de poursuivre le traitement doit être évaluée régulièrement par le médecin traitant.

[...]

Rubrique 4.3 Contre-indications

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

[...]

- Utilisation concomitante d'un autre contraceptif hormonal (voir rubrique 4.1)
- Présence ou antécédents de thrombose veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire)
- Présence ou antécédents de thrombose artérielle (infarctus du myocarde, p. ex.) ou de prodromes (angor et accident ischémique transitoire, p. ex.)
- Présence ou antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC)
- Présence d'un facteur de risque sévère ou de facteurs de risque multiples de thrombose veineuse ou artérielle (voir rubrique 4.4) tels que :
 - diabète avec symptômes vasculaires
 - hypertension artérielle sévère
 - dyslipoprotéïnémie sévère
- Prédisposition héréditaire ou acquise à la thrombose veineuse ou artérielle, telle qu'une résistance à la protéine C activée (PCa), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S, une hyperhomocystéïnémie ou la présence d'anticorps anti-phospholipides (anticorps anti-cardiolipine, anticoagulant lupique)

[...]

Rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

[The wording below should be inserted in this section]

<Nom du produit> est composé d'un progestatif, l'acétate de cyprotérone, et d'un estrogène, l'éthinylestradiol, et est administré pendant 21 jours au cours de chaque cycle menstruel. Sa composition est similaire à celle d'un contraceptif oral combiné (COC).

Durée d'utilisation

Trois mois au moins sont nécessaires pour obtenir une amélioration des symptômes. La nécessité de poursuivre le traitement doit être évaluée régulièrement par le médecin traitant (voir rubrique 4.2).

[...]

Si l'un(e) des affections/ facteurs de risque mentionnés ci-dessous est présent(e), les bénéfices de l'utilisation de <nom du produit> doivent être évalués de façon individuelle au regard des risques possibles pour la patiente et discutés avec elle avant qu'elle ne décide de commencer à utiliser <nom du produit>. En cas d'aggravation, d'exacerbation ou de survenue pour la première fois de l'une de ces affections ou de l'un de ces facteurs de risque, la patiente doit contacter son médecin. Le médecin devra alors décider s'il est nécessaire d'interrompre l'utilisation de <nom du produit>.

[...]

Troubles vasculaires

- L'utilisation de <nom du produit> est associée à une augmentation du risque thromboembolique veineux comparé à une non-utilisation. Le sur-risque d'événements thromboemboliques veineux (ETV) est maximal au cours de la première année d'utilisation de <nom du produit> ou lorsque la patiente reprend son traitement ou lorsqu'elle l'utilise après un intervalle sans pilule d'au moins un mois. Les événements thromboemboliques veineux peuvent être fatals dans 1-2 % des cas.
- Les études épidémiologiques ont montré que l'incidence des ETV est 1,5 à 2 fois plus élevée chez les utilisatrices de <nom du produit> que chez les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés (COC) contenant du lévonorgestrel et pourrait être similaire au risque observé avec les COC contenant du désogestrel / du gestodène / de la drospérinone.
- Il est possible que l'on compte, parmi les utilisatrices de <nom du produit>, des patientes pouvant présenter un risque cardiovasculaire accru de façon inhérente, comme celui associé au syndrome des ovaires polykystiques.
- Les études épidémiologiques ont également montré une association entre l'utilisation de contraceptifs hormonaux et une augmentation du risque de thromboembolique artériel (infarctus du myocarde, accident ischémique transitoire).
- De façon extrêmement rare, des cas de thrombose ont également été signalés ailleurs, p. ex. les veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales, cérébrales ou rétinienne, chez les utilisatrices de contraceptifs hormonaux.
- Les symptômes d'une thrombose veineuse ou artérielle ou d'un accident vasculaire cérébral peuvent être notamment : douleur et/ou gonflement unilatéral inhabituel de la jambe ; douleur soudaine et sévère dans la poitrine, irradiant ou non dans le bras gauche ; essoufflement soudain ; apparition soudaine d'une toux ; céphalées inhabituelles, sévères, prolongées ; perte soudaine de la vision, partielle ou totale ; diplopie ; troubles du langage ou aphasie ; vertiges ; perte de connaissance avec ou sans convulsions focalisées ; affaiblissement ou engourdissement très marqué touchant subitement un hémicorps ou une partie du corps; troubles moteurs ; douleur abdominale aiguë.
- Le risque thromboembolique veineux augmente dans les cas suivants :
 - âge ;
 - tabagisme (le risque est d'autant plus élevé que le tabagisme est important et l'âge avancé, en particulier après 35 ans. Il doit être fortement recommandé aux femmes de plus de 35 ans de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser <nom du produit>) ;
 - antécédents familiaux (événements thromboemboliques veineux survenus dans la fratrie ou chez un parent à un âge relativement jeune). Si une prédisposition héréditaire est suspectée, la patiente devra être renvoyée vers un spécialiste pour se faire conseiller avant toute décision concernant l'utilisation d'un contraceptif hormonal ;
 - immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute intervention sur les jambes ou traumatisme majeur. Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation du médicament (au moins quatre semaines à l'avance, en cas de chirurgie programmée) et de ne le reprendre que deux semaines au moins après la complète remobilisation. Un traitement anti-thrombotique devra être envisagé si l'utilisation de <nom du produit> n'a pas été interrompue à l'avance.

- obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²).
- Le risque de complications thromboemboliques artérielles ou d'accident vasculaire cérébral augmente dans les cas suivants :
 - âge ;
 - tabagisme (le risque est d'autant plus élevé que le tabagisme est important et l'âge avancé, en particulier après 35 ans. Il doit être fortement recommandé aux femmes de plus de 35 ans de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser <nom du produit>) ;
 - dyslipoprotéïnémie ;
 - obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²) ;
 - hypertension artérielle ;
 - migraine ;
 - valvulopathie cardiaque ;
 - fibrillation auriculaire ;
 - antécédents familiaux (thrombose artérielle survenue dans la fratrie ou chez un parent à un âge relativement jeune). Si une prédisposition héréditaire est suspectée, la patiente devra être renvoyée vers un spécialiste pour se faire conseiller avant toute décision concernant l'utilisation d'un contraceptif hormonal.
- Les autres affections médicales qui ont été associées à des événements indésirables vasculaires sont notamment le diabète, le lupus érythémateux disséminé, le syndrome hémolytique et urémique, les entéropathies inflammatoires chroniques (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique, p. ex.) et la drépanocytose.
- L'augmentation du risque thromboembolique en période post-partum doit être prise en compte (pour plus d'informations, voir rubrique 4.6).
- L'augmentation de la fréquence ou de la sévérité des migraines au cours de l'utilisation de <nom du produit> (pouvant être le signe précurseur d'un AVC) peut constituer un motif d'arrêt immédiat de <nom du produit>.

Il doit être spécifiquement indiqué aux femmes utilisant <nom du produit> de contacter leur médecin en cas de symptômes évoquant une possible thrombose. En cas de thrombose suspectée ou confirmée, l'utilisation de <nom du produit> doit être interrompue. Une contraception adéquate doit être instaurée en raison de la tératogénicité du traitement anticoagulant (coumariniques).

Rubrique 4.8 - Effets indésirables

[The wording below should be inserted in this section]

[...]

- Il existe une augmentation du risque thromboembolique chez toutes les femmes utilisant <nom du produit> (voir rubrique 4.4).

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

- Affections vasculaires Rares ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) : Événement thromboembolique

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

Les effets indésirables graves suivants, décrits en rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », ont été signalés chez des femmes utilisant <nom du produit> :

- Événements thromboemboliques veineux
- Événements thromboemboliques artériels

[...]

NOTICE

1. Qu'est-ce que <nom du produit> et dans quel cas est-il utilisé

[This section should be read as follows:]

<Nom du produit> est utilisé pour traiter des maladies de peau telles que l'acné, associée ou non à une peau très grasse, et la pilosité excessive chez les femmes en âge de procréer. En raison de ses propriétés contraceptives, le médicament devra vous être prescrit uniquement si votre médecin considère qu'un traitement par un contraceptif hormonal est approprié.

Vous ne devez prendre <nom du produit> que si les autres traitements anti-acnéiques, notamment les traitements locaux et les antibiotiques, n'ont pas permis d'améliorer votre maladie de peau.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser <nom du produit>

[The wording below should be inserted in the relevant sections]

[...]

Ne prenez jamais <nom du produit>

Si l'une des situations suivantes vous concerne, signalez-le à votre médecin avant de commencer à utiliser <nom du produit>. Votre médecin pourra alors vous conseiller d'utiliser un autre traitement:

- si vous utilisez un autre **contraceptif** hormonal
- si vous avez (ou avez déjà eu) un **caillot sanguin** dans la jambe (thrombose), dans le poumon (embolie pulmonaire) ou dans une autre partie du corps
- si vous avez (ou avez déjà eu) une maladie pouvant être le signe précurseur d'une crise cardiaque (p. ex., une angine de poitrine provoquant une douleur intense dans la poitrine) ou un « **mini-accident vasculaire cérébral** » (accident ischémique transitoire)
- si vous avez (ou avez déjà eu) une **crise cardiaque** ou un **accident vasculaire cérébral**
- si vous avez une maladie pouvant augmenter le risque de **caillot sanguin** dans les artères, telle que :
 - **diabète associé à une atteinte des vaisseaux sanguins**
 - **pression artérielle** très élevée
 - taux de **graisses dans le sang** très élevé (cholestérol ou triglycérides)
- si vous avez des problèmes de **coagulation sanguine** (p. ex., un déficit en protéine C)
- si vous avez (ou avez déjà eu) des **migraines avec des troubles de la vision**

<....>

Avertissements et précautions

[The wording below should be inserted in this section]

Dans quels cas devez-vous contacter votre médecin

[...]

Arrêtez de prendre les comprimés et contactez immédiatement votre médecin si vous remarquez les signes possibles d'un caillot sanguin. Ces symptômes sont décrits en section 2, « Caillots sanguins (thrombose) ».

[...]

Diane-35 agit également comme un contraceptif oral. Vous et votre médecin devrez prendre en compte toutes les recommandations qui s'appliquent normalement à l'utilisation sécurisée des contraceptifs hormonaux oraux

Caillots sanguins (thrombose)

La prise de <nom du produit> peut augmenter légèrement le risque d'apparition d'un caillot sanguin (appelée thrombose). Le risque de caillot sanguin lié à la prise de <nom du produit> n'est que légèrement augmenté par rapport aux femmes qui ne prennent pas <nom du produit> ou qui n'utilisent aucune pilule contraceptive. Une guérison totale n'est pas toujours obtenue et 1-2 % des cas peuvent être mortels.

Caillots sanguins dans une veine

Lorsqu'un caillot sanguin se forme dans une veine (thrombose veineuse), il peut boucher la veine. Ceci peut se produire dans les veines des jambes (phlébite), des poumons (embolie pulmonaire) ou de tout autre organe.

L'utilisation d'une pilule associant un œstrogène et un progestatif augmente le risque d'apparition de ce type de caillots en comparaison avec les femmes qui ne prennent pas de pilule combinée. Le risque d'apparition d'un caillot sanguin dans une veine est maximal pendant la première année d'utilisation de la pilule. Ce risque n'est pas aussi élevé que le risque d'apparition d'un caillot sanguin pendant la grossesse.

Le risque d'apparition de caillots sanguins dans une veine chez les utilisatrices de pilules combinées est encore augmenté dans les cas suivants :

- avec l'âge ;
- **si vous fumez.**
Il est fortement recommandé d'arrêter de fumer lors de l'utilisation d'un contraceptif hormonal tel que <nom du produit>, en particulier si vous êtes âgée de plus de 35 ans ;
- si l'un de vos proches parents a eu un caillot sanguin dans la jambe, le poumon ou tout autre organe à un âge jeune ;
- si vous êtes en surpoids ;
- si vous devez être opérée ou si vous êtes alitée pendant une longue période en raison d'une blessure ou d'une maladie, ou si votre jambe est plâtrée.

Si vous êtes dans l'une de ces situations, il est important de prévenir votre médecin que vous utilisez <nom du produit> car il pourra être nécessaire d'interrompre le traitement. Votre médecin pourra vous demander d'arrêter d'utiliser <nom du produit> plusieurs semaines avant une intervention chirurgicale ou tant que votre mobilité est réduite. Votre médecin vous indiquera également à quel moment vous pourrez recommencer à utiliser <nom du produit> une fois que vous serez remise sur pieds.

Caillots sanguins dans une artère

La présence d'un caillot sanguin dans une artère peut entraîner de graves problèmes. Par exemple, un caillot sanguin dans une artère du cœur peut provoquer une crise cardiaque et, dans le cerveau, il peut provoquer un accident vasculaire cérébral.

L'utilisation d'une pilule combinée a été associée à une augmentation du risque de caillots dans les artères. Ce risque est encore accru dans les situations suivantes :

- avec l'âge ;
- **si vous fumez.**
Il est fortement recommandé d'arrêter de fumer lors de l'utilisation d'un contraceptif hormonal tel que <nom du produit>, en particulier si vous êtes âgée de plus de 35 ans ;
- si vous êtes en surpoids ;
- si vous avez une pression artérielle élevée ;
- si l'un de vos proches parents a eu une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral à un âge jeune ;

- si vous avez des taux élevés de graisses dans le sang (cholestérol ou triglycérides) ;
- si vous avez des migraines ;
- si vous avez des problèmes cardiaques (maladie des valves cardiaques, troubles du rythme).

Symptômes des caillots sanguins

Arrêtez de prendre les comprimés et consultez immédiatement votre médecin si vous remarquez les signes possibles d'un caillot sanguin, comme :

- une toux soudaine inhabituelle ;
- une douleur intense dans la poitrine, pouvant s'étendre au bras gauche ;
- un essoufflement ;
- un mal de tête anormalement intense ou durable, ou une aggravation de migraines ;
- une perte de vision partielle ou totale, ou une vision double ;
- une élocution confuse ou des troubles du langage ;
- une modification soudaine de l'audition, de l'odorat ou du goût ;
- des vertiges ou des évanouissements ;
- une faiblesse ou un engourdissement d'une partie du corps ;
- une douleur intense dans l'abdomen ;
- une douleur intense ou un gonflement au niveau de l'une de vos jambes.

Le rétablissement, suite à un caillot sanguin, n'est pas toujours complet. Dans de rares cas, il peut s'ensuivre une invalidité grave et permanente ; le caillot sanguin peut même être mortel.

Immédiatement après un accouchement, les femmes présentent un risque accru de caillots sanguins. Vous devrez donc demander à votre médecin au bout de combien de temps vous pourrez commencer à prendre <nom du produit> après l'accouchement.

3. Comment prendre <nom du produit>

[the wording below should be inserted in the relevant sections]

[...]

Durée d'utilisation

Votre médecin vous indiquera pendant combien de temps vous devrez continuer à prendre <nom du produit>.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

[This wording should be added under 'Rare side effects']

Caillot sanguin dans une veine.

Annexe IV

Conditions des autorisations de mise sur le marché

Conditions des autorisations de mise sur le marché

Les autorités nationales compétentes de l'État ou des États membre(s) ou État(s) membre(s) de référence le cas échéant, doivent s'assurer que les conditions suivantes sont remplies par le(s) titulaire(s) de l'AMM:

Conditions	Date
Le(s) titulaire(s) de l'AMM doi(ven)t présenter les éléments de base d'un plan de gestion des risques au format de l'UE (incluant les grandes lignes de l'étude d'utilisation du médicament (<i>Drug Utilisation Study, DUS</i>), du <i>PASS</i> et des matériels éducatifs).	dans les 3 mois après la décision de la CE
Le(s) titulaire(s) de l'AMM doi(ven)t soumettre le prochain PSUR avant le:	29 août 2014
Le(s) titulaire(s) de l'AMM doi(ven)t présenter dans le cadre de la soumission du plan de gestion des risques, un protocole pour l'étude de l'utilisation du médicament, afin de caractériser les pratiques de prescription des médicaments lors d'une utilisation clinique typique dans des groupes représentatifs de prescripteurs et d'évaluer les principales raisons de la prescription. Rapport final de l'étude avant le:	31 juillet 2015
Le(s) titulaire(s) de l'AMM doi(ven)t présenter un protocole de <i>PASS</i> dans le cadre de la soumission du plan de gestion des risques, pour évaluer l'efficacité des activités de minimisation des risques. Rapport final de l'étude avant le:	31 juillet 2015
Le(s) titulaire(s) de l'AMM doi(ven)t présenter dans le cadre du plan de gestion des risques des matériels éducatifs pour les prescripteurs et les patientes. Ces matériels seront inclus dans le plan de gestion des risques et insisteront sur les risques de et les mises en garde contre la thrombo-embolie (sous la forme, par exemple, d'une liste de vérification à mettre en œuvre au niveau national).	grandes lignes des matériels éducatifs dans les 3 mois après la décision de la CE