

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant éthinylestradiol/lévonorgestrel, les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Des augmentations cliniquement significatives des enzymes hépatiques ont été observées lors d'une étude de phase 1 chez des volontaires sains et la prise d'éthinylestradiol est contre-indiquée selon l'information sur le produit (RCP) de glécaprevir/pibrentasvir (Maviret). En plus, les traitements à base d'éthinylestradiol étaient interdits lors des études cliniques de phase 2 et 3 de Maviret, en raison d'élévation d'ALAT. Aucune donnée clinique supplémentaire sur cette association n'est donc attendue et une augmentation potentielle du risque d'augmentation cliniquement significative d'ALAT ou même d'une hépatotoxicité ne peut être exclue en pratique clinique chez la femme recevant une contraception orale à base d'éthinylestradiol. Une mise à jour du RCP est dès lors considérée comme justifiée.

L'information sur le produit (RCP) doit être modifiée afin d'inclure tous les médicaments antiviraux contre le virus de l'hépatite C ayant une contre-indication portant sur l'utilisation concomitante d'éthinylestradiol.

Tous les titulaires d'autorisations de mise sur le marché sont invités à mettre à jour les rubriques 4.3, 4.4 et 4.5 du RCP ainsi que les sections 2 et 4 de la notice patient.

Sur la base de 4 études évaluant l'impact des œstrogènes exogènes et le risque de développement d'un angio-œdème héréditaire, il a été conclu que les œstrogènes peuvent induire ou aggraver un angio-œdème non seulement chez les femmes atteintes d'un angio-œdème héréditaire, mais aussi chez les femmes atteintes d'un angio-œdème acquis. De ce fait, une mise à jour des informations relatives à l'angioedème est considérée comme justifiée.

Tous les titulaires d'autorisations de mise sur le marché sont invités à mettre à jour les rubriques 4.4 et 4.8 du RCP ainsi que les sections 2 et 4 de la notice patient.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à éthinylestradiol/lévonorgestrel, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant éthinylestradiol/ lévonorgestrel demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant éthinylestradiol/lévonorgestrel sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les Etats membres concernés et le demandeur/titulaire de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

Annexe II

Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte **est souligné et en gras**, le texte supprimé est ~~barré~~)

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.3

La rubrique « Contre-indications » doit être mise à jour comme suit :

{nom du produit} est contre-indiqué en administration concomitante avec les **des** médicaments contenant l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir, et le dasabuvir, **le glécaprévir/pibrentasvir et le sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir** (voir rubriques 4.4 et 4.5).

- Rubrique 4.4

La rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » doit être mise à jour comme suit:

Élévations de l'ALAT

Lors d'études cliniques incluant des patients traités pour des infections par le virus de l'hépatite C (VHC) par des médicaments contenant l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et le dasabuvir, avec ou sans ribavirine, les élévations des transaminases (ALAT) supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) étaient significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que les contraceptifs hormonaux combinés (CHC). **Des élévations des ALAT ont également été observées avec des médicaments antiviraux contre l'hépatite C, contenant du glécaprévir/pibrentasvir et du sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir.**

(voir rubriques 4.3 et 4.5).

Une mise en garde doit être ajoutée/modifiée:

Les œstrogènes exogènes peuvent déclencher ou aggraver les symptômes d'un angio-œdème héréditaire ou acquis.

- Rubrique 4.5

La rubrique doit être mise à jour comme suit :

Interactions pharmacodynamiques

L'utilisation concomitante avec les **de** médicaments contenant l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir, le dasabuvir, avec ou sans ribavirine, **le glécaprévir/pibrentasvir et le sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir**, peut augmenter le risque d'élévation des ALAT (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Dès lors, les utilisatrices de {nom du produit} doivent changer de méthode de contraception (p. ex. contraceptif à base de progestatif seul ou méthodes non hormonales) avant de débiter un traitement avec **ces médicaments** ~~cette association~~. {nom du produit} peut être réinstauré 2 semaines après la fin du traitement avec ~~cette association~~ **ces médicaments**.

- Rubrique 4.8

La rubrique doit être mise à jour comme suit :

Texte sous le tableau des effets indésirables:

Les œstrogènes exogènes peuvent déclencher ou aggraver les symptômes d'un angio-œdème héréditaire ou acquis.

Notice

2. Quelles sont les informations à connaître avant <de prendre > <d'utiliser> {nom du produit} ?

Ne prenez> <N'utilisez> jamais X< :>

N'utilisez pas {nom du produit} si vous souffrez d'hépatite C et que vous prenez des médicaments contenant l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir, et le dasabuvir, **le glécaprévir/pibrentasvir et le sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir** (voir aussi rubrique « Autres médicaments et {nom du produit} »).

Si vous êtes dans l'une des situations suivantes, informez-en votre médecin.

Si le problème apparaît ou s'aggrave pendant l'utilisation de {nom du produit}, vous devez également en informer votre médecin.

- **Si vous développez des symptômes d'angio-œdème, tels qu'un gonflement du visage, de la langue et/ou de la gorge et/ou des difficultés à avaler ou un urticaire avec éventuellement des difficultés à respirer, consultez immédiatement votre médecin. Les produits contenant des œstrogènes peuvent déclencher ou aggraver les symptômes d'un angio-œdème héréditaire ou acquis.**

Autres médicaments et {nom du produit}

<Informez votre <médecin> <ou> <pharmacien> si vous <prenez> <utilisez>, avez récemment <pris> <utilisé> ou pourriez <prendre> <utiliser> tout autre médicament.>

N'utilisez pas {nom du produit} si vous souffrez d'hépatite C et que vous prenez des médicaments contenant l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir, et le dasabuvir, **le glécaprévir/pibrentasvir et le sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir**, car ~~eela~~ **ces produits** pourraient entraîner des élévations aux tests sanguins de la fonction hépatique (élévation de l'enzyme hépatique ALAT).

Votre médecin vous prescrira un autre type de contraception avant de démarrer le traitement par ces médicaments.

{nom du produit} peut être repris 2 semaines environ après la fin de ce traitement. Voir rubrique « N'utilisez jamais {nom du produit} ».

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Effets indésirables graves

Consultez immédiatement un médecin, si vous développez l'un des symptômes d'angio-œdème tels qu'un gonflement du visage, de la langue et/ou de la gorge et/ou des difficultés à avaler ou un urticaire avec éventuellement des difficultés à respirer (voir aussi « Avertissements et précautions »)

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	Réunion du CMDh de décembre 2019
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	26 janvier 2020
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	26 mars 2020