

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 lévonorgestrel/éthinyloestradiol, éthinyloestradiol (emballage combiné), les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Compte tenu des données disponibles issues de la littérature sur le risque d'angioedème acquis associé à l'utilisation des COC, et compte tenu d'un mécanisme d'action plausible, le principal état membre considère qu'une relation de cause à effet entre l'association lévonorgestrel/éthinyloestradiol, éthinyloestradiol (emballage combiné) et l'angioedème acquis est au moins une possibilité raisonnable. Le principal état membre a conclu que, conformément à la recommandation du PRAC pour éthinyloestradiol/lévonorgestrel (PSUSA/00001309/201904), l'information sur le produit des produits contenant lévonorgestrel/éthinyloestradiol, éthinyloestradiol (emballage combiné) devait être modifiée comme indiqué ci-dessous.

Compte tenu des données disponibles issues des essais cliniques sur le risque associé à l'utilisation concomitante d'éthinyloestradiol et de l'antiviral anti-VHC **glécaprevir/pibrentasvir**, et compte tenu d'un mécanisme d'action plausible, le principal état membre considère qu'une relation de cause à effet entre l'utilisation concomitante d'éthinyloestradiol et de l'antiviral anti-VHC **glécaprevir/pibrentasvir** et l'élévation du taux de transaminase est au moins une possibilité raisonnable. Le principal état membre a conclu que, conformément à la recommandation du PRAC pour éthinyloestradiol/lévonorgestrel (PSUSA/00001309/201904), l'information sur le produit des produits contenant lévonorgestrel/éthinyloestradiol, éthinyloestradiol (emballage combiné) devait être modifiée comme indiqué ci-dessous.

Mise à jour des rubriques 4.4 et 4.8 du RCP pour ajouter un avertissement sur l'angioedème. La notice est mise à jour pour refléter cet ajout.

Mise à jour des rubriques 4.3, 4.4 et 4.5 du RCP pour ajouter/réviser une contre-indication concernant les antiviraux à action directe. La notice est mise à jour pour refléter cet ajout.

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 lévonorgestrel/éthinyloestradiol, éthinyloestradiol (emballage combiné), le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant {lévonorgestrel/éthinyloestradiol, éthinyloestradiol (emballage combiné)} 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 lévonorgestrel/éthinyloestradiol, éthinyloestradiol (emballage combiné) 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 États 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 ~~les~~ **des** médicaments contenant l'association ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir, ~~et~~ le dasabuvir, **le glécaprèvir/pibrentasvir et le sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir** (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/paritaprèvir/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 glécaprèvir/pibrentasvir et du sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir.** (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 angioedème 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/paritaprèvir/ritonavir, le dasabuvir, avec ou sans ribavirine, **le glécaprèvir/pibrentasvir et le sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir**, 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 angioedème 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'angioedème, 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 angioedème 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 ~~ce~~ **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 de l'angioedème 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 septembre 2020
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	01/11/2020
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) :	31/12/2020