

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
 - dyslipoprotéinémie 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 hyperhomocystéinémie 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 rétinienes, 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>) ;
 - dyslipoprotéinémie ;
 - 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.