

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de l'autorisation/des autorisations de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif au rapport final de la PASS non interventionnelle imposée pour le(s) médicament(s) contenant les substances actives acétate de chlormadinone (ACM) et éthinylestradiol (EE) et concernés par le rapport final de la PASS, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Sur la base des résultats de la PASS imposée intitulée « Étude de cohorte rétrospective sur le risque de thromboembolie veineuse » (RIVET-RCS), le PRAC a conclu que les informations, sur le risque de Thromboembolie Veineuse (TEV) associé à l'utilisation de chlormadinone/éthinylestradiol, doivent être reflétées dans l'information produit des Contraceptifs Hormonaux Combinés (CHC) contenant de l'ACM/EE. Selon ces résultats, le risque annuel de TEV chez les femmes utilisant des CHCs à base de chlormadinone/éthinylestradiol est estimé à 6-9 cas de TEV pour 10 000 femmes. En comparaison, l'incidence annuelle est de 5-7 cas de TEV sur 10 000 pour les femmes utilisant des CHCs à base de lévonorgestrel, noréthistérone ou norgestimate/éthinylestradiol, et de 2 cas de TEV sur 10 000 pour les femmes n'utilisant pas de CHC.

Par conséquent, au vu des données disponibles concernant le rapport d'étude final de la PASS, le PRAC a considéré que des modifications devaient être apportées à l'information produit et aux conditions de l'autorisation de mise sur le marché.

Le CMDh est d'accord avec les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de l'autorisation/des autorisations de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives aux résultats de l'étude sur le(s) médicament(s) contenant les substances actives acétate de chlormadinone (ACM) et éthinylestradiol (EE) et concernés par le rapport final de la PASS, le CMDh est de l'avis que le rapport bénéfices/risques du (ou des) médicament(s) mentionné(s) ci-dessus demeure inchangé sous réserve que les modifications proposées soient apportées à l'information produit.

Le CMDh arrive à la conclusion que de l'autorisation/les autorisations de mise sur le marché des produits concernés par le rapport final de cette PASS doivent être modifiées.

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 du Résumé des caractéristiques du produit (nouveau texte **en gras et souligné**, texte supprimé ~~rayé~~)

- Rubrique 4.4 - Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

[...]

Le risque de thromboembolie veineuse (TEV) est augmenté chez les femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné (CHC) en comparaison aux femmes qui n'en utilisent pas. Les produits contenant du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont associés au risque de TEV le plus faible. ~~On ne connaît pas encore le niveau de risque de {Nom (de fantaisie)} par rapport à celui des CHC associés au risque le plus faible.~~ **D'autres CHCs à base de chlormadinone/éthinyloestradiol tels que [Nom de fantaisie] peuvent avoir un risque multiplié par 1,25 par rapport à celui associé aux CHCs contenant du lévonorgestrel.** La décision d'utiliser tout autre CHC que ceux associés au risque de TEV le plus faible doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV associé aux CHC, l'influence de ses facteurs de risque actuels sur ce risque et le fait que le risque de TEV est maximal pendant la première année d'utilisation. Certaines données indiquent également une augmentation du risque lors de la reprise d'un CHC après une interruption de 4 semaines ou plus.

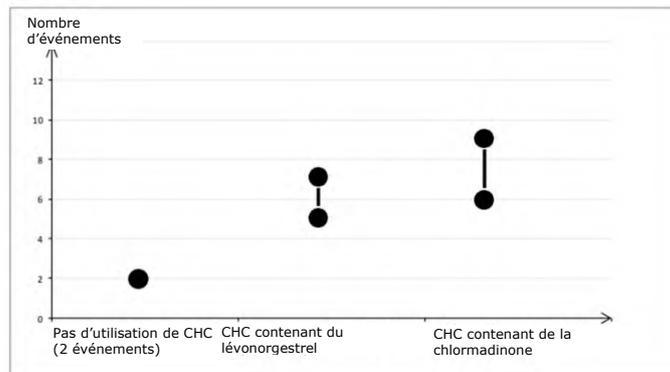
[...]

~~On estime que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC contenant du lévonorgestrel, environ 6 à 1 développeront une TEV sur une période d'un an.~~

~~On ignore encore à quel niveau se situe le risque associé aux CHC contenant de la chlormadinone par rapport au risque associé aux CHC contenant du lévonorgestrel.~~

On estime que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC contenant de la chlormadinone, 6 à 9 développeront une TEV sur une période d'un an, contre 6¹ environ chez les utilisatrices de CHC contenant du lévonorgestrel.

Nombre d'événements de TEV pour 10 000 femmes sur un an



[...]

Modifications à apporter aux rubriques concernées de la notice (nouveau texte **en gras et souligné**, texte supprimé ~~rayé~~)

Rubrique 2 - Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser [Nom de fantaisie]

¹ **Point central de l'intervalle de 5-7 pour 10 000 années-femmes sur la base d'un risque relatif, pour les CHC contenant du lévonorgestrel par rapport à la non-utilisation d'un CHC, d'environ 2,3 à 3,6**

[...]

- Sur 10 000 femmes qui n'utilisent aucun contraceptif hormonal combiné et qui ne sont pas enceintes, environ 2 développeront un caillot sanguin sur une période d'un an.

- Sur 10 000 femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné contenant du lévonorgestrel, de la noréthistérone ou du norgestimate, environ 5 à 7 développeront un caillot sanguin sur une période d'un an.

~~— On ignore encore quel est le risque de développer un caillot sanguin associé à [Nom (de fantaisie)] par rapport au risque associé à un contraceptif hormonal combiné contenant du lévonorgestrel.~~

- Sur 10 000 femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné contenant de la chlormadinone tel que [Nom de fantaisie], environ 6 à 9 développeront un caillot sanguin sur une période d'un an.

- Le risque d'apparition d'un caillot sanguin variera selon vos antécédents médicaux personnels (voir « Facteurs augmentant le risque de caillot sanguin » ci-dessous).

Plus loin dans la même rubrique, la modification suivante est également proposée :

| | Risque d'apparition d'un caillot sanguin sur une période d'un an |
|--|--|
| Femmes qui n'utilisent pas de contraceptif hormonal combiné (pilule/patch/anneau) et qui ne sont pas enceintes | Environ 2 femmes sur 10 000 |
| Femmes qui utilisent une pilule contraceptive hormonale combinée contenant du lévonorgestrel, de la noréthistérone ou du norgestimate | Environ 5 à 7 femmes sur 10 000 |
| Femmes utilisant [Nom de fantaisie] | Pas encore connu. <u>Environ 6 à 9 femmes sur 10 000</u> |

Annexe III

Conditions de l'autorisation/des autorisations de mise sur le marché

Modifications à apporter aux conditions de l'autorisation/des autorisations de mise sur le marché du (ou des) médicament(s) contenant les substances actives acétate de chlormadinone (ACM) et éthinylestradiol (EE) concernés par le rapport final de la PASS non interventionnelle imposée

Le(s) titulaire(s) de l'autorisation de mise sur le marché doi(ven)t supprimer la condition suivante (nouveau texte **en gras et souligné**, texte supprimé rayé)

Obligation de mettre en œuvre des mesures après l'autorisation :

La condition suivante à l'autorisation de mise sur le marché peut être supprimée une fois que la procédure en cours sera finalisée :

~~« Pour les contraceptifs hormonaux combinés contenant de la chlormadinone : Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché pour des CHC contenant de la chlormadinone doit mener une étude de sécurité post autorisation pour comparer le risque d'évènements thromboemboliques veineux pour l'association chlormadinone/éthinylestradiol versus lévonorgestrel/ éthinylestradiol. Le protocole de cette étude doit être présenté au comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance de l'Agence européenne des médicaments dans les 6 mois suivant la notification de la décision de la Commission européenne. Le rapport final de l'étude doit être soumis avant la fin décembre 2018. »~~

En outre, le(s) titulaire(s) d'AMM ayant mis en place un PGR et ne l'ayant pas encore fait doivent soumettre un PGR actualisé dans un délai de 6 mois à compter de la finalisation de la procédure en cours afin de résoudre les points suivants :

- Suppression de la PASS de catégorie I dans toutes les parties du PGR ;
- Suppression du document de Questions et réponses comme mesure supplémentaire de gestion des risques (aRMM).

Annexe IV

Calendrier pour la mise en œuvre de cette décision

Calendrier pour la mise en œuvre de la décision

| | |
|---|----------------------------|
| Adoption de la décision du CMDh : | réunion de janvier du CMDh |
| Transmission aux autorités nationales compétentes des traductions des annexes à la décision : | 10 mars 2024 |
| Mise en œuvre de la décision par les États membres (dépôt de la demande de modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) : | 9 mai 2024 |