

Les Direct Healthcare Professional Communications (DHPC) sont des courriers envoyés aux professionnels de la santé par les firmes pharmaceutiques, afin de les informer de risques potentiels apparus lors de l'utilisation de certains médicaments ainsi que des mesures ou des recommandations pour limiter ces risques. Le but de ce type de communication est d'informer au mieux les professionnels de la santé afin d'améliorer la sécurité d'emploi dans le cadre du bon usage des médicaments. Avant toute diffusion, les firmes doivent soumettre leur projet de DHPC aux autorités compétentes pour approbation.

Ces DHPC sont spécifiquement destinées aux médecins et aux pharmaciens. Les DHPC étant néanmoins accessibles au public, nous demandons aux patients qui auraient des questions après avoir lu ces informations de consulter leur médecin ou leur pharmacien.

**Médicaments contenant 2 mg d'acétate de cyprotérone et 35 µg d'éthinylestradiol : renforcement des mises en garde, nouvelles contre-indications et mise à jour des indications**

Date de la poste 2013

Cher Docteur,

Bayer SA-NV  
J.E. Mommaertsiaan 14  
1831 Diegem (Machelen)  
Tél: +32.2.535.65.62

En accord avec l'Agence européenne des médicaments (EMA) et l'agence fédérale des médicaments et des produits de santé (afmps), nous souhaitons vous informer du résultat d'une réévaluation du risque connu d'événements thrombo-emboliques et des bénéfices des médicaments contenant 2 mg d'acétate de cyprotérone et 35 microgrammes d'éthinylestradiol. L'évaluation a été réalisée par le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) de l'Agence européenne des médicaments (EMA : European Medicines Agency) suite aux préoccupations concernant le risque de thrombo-embolie veineuse (TEV) et de thrombo-embolie artérielle (TEA) associé à ces médicaments.

Mithra Pharmaceuticals S.A.  
Rue Saint Georges 5  
4000 Liège  
Tél: +32.4.349.28.22

Mylan bvba/spri  
Terhulpesteenweg 6A  
1560 Hoeilaart  
Tél: +32.2.658.61.00

**Résumé**

Les recommandations du PRAC comprennent ce qui suit :

Sandoz N.V.  
Medialaan 40  
1800 Vilvoorde  
Tél: +32 2 752 59 06

- Les médicaments contenant de l'acétate de cyprotérone et de l'éthinylestradiol sont indiqués dans le 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, les médicaments contenant de l'acétate de cyprotérone et de l'éthinylestradiol ne peuvent être utilisés que suite à l'échec d'un traitement topique ou d'un traitement antibiotique systémique.
- Dans la mesure où les médicaments contenant de l'acétate de cyprotérone et de l'éthinylestradiol sont également des contraceptifs hormonaux, ils ne peuvent pas être utilisés en association avec d'autres contraceptifs hormonaux.
- Afin d'augmenter la sensibilisation au risque et aux facteurs de risque de thrombo-embolie liés à l'utilisation des médicaments contenant de l'acétate de cyprotérone et de l'éthinylestradiol (par ex., vieillissement, tabagisme, immobilisation), les mises en garde et précautions concernant ce risque ont été renforcées.

3 DDD Pharma N.V.  
Diestensteinweg 349  
3510 Hasselt  
Tél: +32.11.256732

## Informations complémentaires de sécurité et recommandations

Date de la poste 2013

Le PRAC a évalué toutes les données disponibles sur le risque de thrombo-embolie, ainsi que les bénéfices des médicaments contenant 2 mg d'acétate de cyprotérone et 35 µg d'éthinylestradiol, y compris la littérature publiée.

Bayer SA-NV

J.E. Mommaertslaan 14  
1831 Diegem (Machelen)  
Tél: +32.2.535.65.62

Le PRAC a conclu que le risque de TEV et de TEA est accru chez les utilisatrices de ces médicaments. L'augmentation du risque de TEV est la plus élevée au cours de la première année d'utilisation de ces médicaments ou lorsque l'on reprend ou que l'on passe à ces médicaments après une interruption d'au moins un mois.

Mithra Pharmaceuticals S.A.

Rue Saint Georges 5  
4000 Liège  
Tél: +32.4.349.28.22

Il existe des preuves issues d'études épidémiologiques indiquant que l'incidence de TEV est 1,5 à 2 fois supérieure chez les utilisatrices des médicaments contenant de l'acétate de cyprotérone et de l'éthinylestradiol que chez les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés (COC) contenant du lévonorgestrel et qu'elle peut être similaire au risque observé avec les COC contenant du désogestrel/du gestodène/de la drospirénone.

Mylan bvba/sprl

Terhulpesteenweg 6A  
1560 Hoeilaart  
Tél: +32.2.658.61.00

Il est important que les professionnels de la santé et les femmes utilisant des médicaments contenant de l'acétate de cyprotérone et de l'éthinylestradiol soient informés du risque de TEV afin de prévenir les complications et les cas fatals, et de permettre un diagnostic juste et rapide de TEV. Par conséquent, du matériel éducatif destiné aux prescripteurs et aux patientes sera distribué.

Sandoz N.V.

Medialaan 40  
1800 Vilvoorde  
Tél: +32 2 752 59 06

Pour davantage d'informations, voir les rubriques jointes du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) (voir annexe 2).

3 DDD Pharma N.V.

Diestersteenweg 349  
3510 Hasselt  
Tél: +32.11.256732

## Notification des effets indésirables

Les détenteurs d'autorisation de médicaments contenant de l'acétate de cyprotérone et de l'éthinylestradiol vous encouragent à signaler tout effet indésirable, y compris les éventuels événements thrombo-emboliques ou cardiaques, pouvant être associés à l'utilisation de ces médicaments, conformément aux procédures nationales :

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables liés à l'utilisation de ces médicaments au Centre Belge de Pharmacovigilance pour les médicaments à usage Humain (CBPH) de l'afmps. La notification peut se faire en ligne via [www.fichejaune.be](http://www.fichejaune.be) ou à l'aide de la « fiche jaune papier » disponible via le Répertoire Commenté des Médicaments et via les Folia Pharmacotherapeutica. La fiche jaune

peut être envoyée au CBPH par la poste à l'adresse Afmps – CBPH – Eurostation II – Place Victor Horta 40/40 – 1060 Bruxelles, par fax au numéro 02/524.80.01, ou encore par email à : [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)

Date de la poste 2013

Les effets indésirables de ces médicaments peuvent également être signalés au service de Pharmacovigilance des firmes concernées (voir annexe 1 pour les points de contact).

Bayer SA-NV

J.E. Mommaertslaan 14  
1831 Diegem (Machelen)  
Tél: +32.2.535.65.62

### **Demande d'informations complémentaires**

Pour toute question ou information complémentaire, veuillez contacter les personnes mentionnées dans annexe 1.

Mithra Pharmaceuticals S.A.

Rue Saint Georges 5  
4000 Liège  
Tél: +32.4.349.28.22

Sincères salutations,

Mylan bvba/sprl

Terhulpesteenweg 6A  
1560 Hoeilaart  
Tél: +32.2.658.61.00



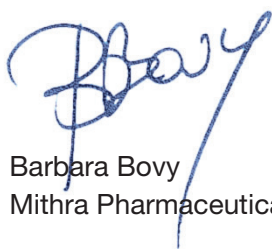
Dr. Peter Hendrickx  
Bayer SA-NV



Hans Debever  
3 DDD Pharma N.V.

Sandoz N.V.

Medialaan 40  
1800 Vilvoorde  
Tél: +32 2 752 59 06



Barbara Bovy  
Mithra Pharmaceuticals S.A.



Pascale Engelen  
Mylan bvba/sprl

3 DDD Pharma N.V.

Diestersteenweg 349  
3510 Hasselt  
Tél: +32.11.256732



Pieter Vancaeneghem  
Sandoz N.V.

### **Annexes :**

1. Points de contact des détenteurs d'autorisation de médicaments contenant 2 mg d'acétate de cyprotérone et 35 µg d'éthinylestradiol.
2. Rubriques concernées du RCP ayant été révisés.

**Annexe 1 Points de contact des détenteurs d'autorisation de médicaments contenant 2 mg d'acétate de cyprotérone et 35 µg d'éthinylestradiol.**

<b>Nom du produit</b>	<b>Point de contact pour demande d'informations complémentaires</b>	<b>Point de contact pour notification des effets indésirables</b>
<b>Chloe, comprimés pelliculés</b>	Mithra Pharmaceuticals S.A. Medical Information Rue Saint Georges 5 4000 Liège Tél: +32.4.349.28.22	Mithra Pharmaceuticals S.A. Pharmacovigilance Tél: +32.4.223.38.55 Fax: +32.4.349.28.48 e-mail: drugsafety@mithra.be
<b>Claudia-35, comprimés enrobés</b>	Sandoz N.V. Pieter Vancaeneghem Medialaan 40 1800 Vilvoorde Tel: +32 2 752 59 06	Sandoz NV Tel: 0800 94 368 Fax: +32 2 722 97 90 e-mail: drug.safety_belgium@novartis.com
<b>Daphne, comprimés enrobés</b>	Mithra Pharmaceuticals S.A. Medical Information Rue Saint Georges 5 4000 Liège Tél: +32.4.349.28.22	Mithra Pharmaceuticals S.A. Pharmacovigilance Tél: +32.4.223.38.55 Fax: +32.4.349.28.48 e-mail: drugsafety@mithra.be
<b>Diane-35, comprimés enrobés</b>	Bayer SA-NV Cécile Janssenswillen, J.E. Mommaertslaan 14 1831 Diegem (Machelen) Tél: +32.2.535.65.62	Bayer SA-NV, Local PharmacoVigilance Tél: +32.2.535.63.93 Fax: +32.2.720.74.33 e-mail: drugsafety.belux@bayer.com
<b>ElisaMylan 35, comprimés enrobés</b>	Mylan bvba/sprl Dimitry Christiaens Terhulpsesteenweg 6A 1560 Hoeilaart Tél: +32.2.658.61.00	Mylan bvba/sprl, l'unité de Pharmacovigilance Tél: +32.2.658.61.00 Fax: +32.2.658.61.10 e-mail: info@mylan.be
<b>Gratiella 35, comprimés enrobés</b>	3 DDD Pharma N.V. Diestersteenweg 349 3510 Hasselt Tél: +32.11.256732	Monic Willems Transvaalstraat 30 2600 Berchem Tél: +32.32.868886 e-mail: info@3ddd.be

## **Annexe 2 Rubriques concernées du RCP ayant été révisés.**

### **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 suite à l'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 sévère
  - dyslipoprotéïnémie sévère
- Prédisposition héréditaire ou acquise à la thrombose veineuse ou artérielle, telle qu'une résistance à la protéine C activée (APC), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S, une hyperhomocystéinémie et 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 un risque de thromboembolie veineuse (TEV) plus important qu'en cas de non-utilisation. Le sur-risque de TEV 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. La thromboembolie veineuse peut être fatale dans 1 à 2 % des cas.
- Les études épidémiologiques ont montré que l'incidence des TEV 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 thromboembolie artérielle (infarctus du myocarde, accident ischémique transitoire).
- De façon extrêmement rare, des cas de thrombose ont également été signalés dans d'autres vaisseaux sanguins, p. ex. les veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales, cérébrales ou rétiniennes, 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 au niveau 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 ; collapsus 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 de thromboembolie veineuse augmente dans les cas suivants :
  - avec l'âge ;
  - avec le 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>) ;
  - en cas d'antécédents familiaux (thromboembolie veineuse 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 ;
  - en cas d'immobilisation prolongée, d'intervention chirurgicale majeure, de 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 d'opération non urgente) 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.

- en cas d'obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>).
- Le risque de complications thromboemboliques artérielles ou d'accident vasculaire cérébral augmente dans les cas suivants :
  - avec l'âge ;
  - avec le 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>) ;
  - en cas de dyslipoprotéinémie ;
  - en cas d'obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>) ;
  - en cas d'hypertension ;
  - en cas de migraine ;
  - en présence de valvulopathie cardiaque ;
  - en cas de fibrillation auriculaire ;
  - en cas d'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.
- Le risque accru de thromboembolie en période post-partum doit être pris 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 un risque accru de thromboembolie 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 ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) : Thromboembolie

*[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> :

- Troubles thromboemboliques veineux
- Troubles thromboemboliques artériels

[...]