

Παράρτημα ΙΙ
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Η οξική νομεγεστρόλη (NOMAC) και η οξική χλωρμαδινόνη (CMA) είναι αμφότερα παράγωγα προγεστίνης με αντιγοναδοτροπική επίδραση. Και οι δύο προγεστίνες έχουν πρόσθετη αντιοιστρογονική αλλά και αντιανδρογονική δράση. Η αντιανδρογονική δράση τους έχει αποδειχθεί: είναι αντίστοιχα 30% (οξική χλωρμαδινόνη) και 90% (οξική νομεγεστρόλη) σε σύγκριση με την οξική κυπροτερόνη (CPA) που ορίστηκε ως η αντιανδρογονική προγεστίνη αναφοράς με αντιανδρογονική δράση 100% σε ευνουχισμένους αρουραίους που έλαβαν θεραπεία με ανδρογόνα (Kuhl 2005).

Οι εγκεκριμένες ενδείξεις για την οξική νομεγεστρόλη και την οξική χλωρμαδινόνη στο πλαίσιο μονοθεραπείας ή θεραπείας σε συνδυασμό με οιστραδιόλη ή αιθινυλοιστραδιόλη διαφέρουν μεταξύ των διάφορων περιεκτικοτήτων και μεταξύ των διάφορων χωρών. Συνολικά, ενδείκνυνται για γυναικολογικές και εμμηνορροϊκές διαταραχές, για θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης και, σε χαμηλότερες δόσεις, για ορμονική αντισύλληψη.

Το μηνιγγίωμα είναι ένας σπάνιος εγκεφαλικός όγκος που σχηματίζεται από τις μήνιγγες. Παρότι τα περισσότερα μηνιγγιώματα είναι καλοήθεις όγκοι, η ενδοκρανιακή τους θέση μπορεί να έχει σοβαρές και δυνητικά θανατηφόρες συνέπειες. Οι γυναίκες έχουν περίπου διπλάσιες πιθανότητες να το αναπτύξουν σε σχέση με τους άνδρες, γεγονός που υποδεικνύει τον ρόλο των σεξουαλικών ορμονών στη φυσιοπαθολογία.

Ο κίνδυνος μηνιγγιώματος που συνδέεται με τη χρήση της οξικής νομεγεστρόλης είναι γνωστός από το 2018. Πράγματι, ο κίνδυνος αυτός συζητήθηκε στη συνέχεια κατά τη διάρκεια της αξιολόγησης PSUSA (PSUSA/00002181/201801), η οποία αφορούσε προϊόντα μονοθεραπείας με νομεγεστρόλη και προστέθηκε στις πληροφορίες προϊόντος (PI). Εν τω μεταξύ, σε ορισμένες δημοσιεύσεις αναφέρθηκαν περιστατικά υποχώρησης του μηνιγγιώματος μετά τη διακοπή της νομεγεστρόλης, γεγονός που υποδεικνύει ότι υπάρχει ορμονικός/προγεστινικός ρόλος του φαρμάκου στην ανάπτυξη αυτών των όγκων. Επιπλέον, ο κίνδυνος συζητήθηκε στο πλαίσιο της PSUSA κατά την αξιολόγηση της νομεγεστρόλης σε συνδυασμό με την οιστραδιόλη (PSUSA/00002182/201801), η οποία οδήγησε σε αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος προκειμένου να προταθεί η στενή παρακολούθηση του μηνιγγιώματος όταν χρησιμοποιείται ως θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης. Οι πληροφορίες προϊόντος για το Zoely τροποποιήθηκαν για να αντικατοπτρίζουν αυτόν τον κίνδυνο.

Για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν οξική χλωρμαδινόνη, παρατηρήθηκε αύξηση των αναφορών περιστατικών μηνιγγιώματος στη Γαλλία το 2019 και εφαρμόστηκαν περαιτέρω μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου σε εθνικό επίπεδο, συμπεριλαμβανομένων των τροποποιήσεων στις πληροφορίες όλων των προϊόντων που περιέχουν χλωρμαδινόνη σε ποσότητα 5 και 10mg, προκειμένου να αντικατοπτρίζεται ο κίνδυνος εμφάνισης μηνιγγιώματος.

Για την περαιτέρω αποσαφήνιση της σχέσης μεταξύ της οξικής χλωρμαδινόνης ή της οξικής νομεγεστρόλης και του κινδύνου μηνιγγιώματος, διενεργήθηκαν δύο φαρμακοεπιδημιολογικές μελέτες από τη γαλλική ομάδα EPI-PHARE (Nguyen et al.). 2021), βάσει των δεδομένων του SNDS (Système national des données de santé - Εθνικό Σύστημα Δεδομένων Υγείας της Γαλλίας). Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο μηνιγγιώματος ανάλογα με τη δόση και τη διάρκεια της θεραπείας με οξική νομεγεστρόλη ή οξική χλωρμαδινόνη.

Ως εκ τούτου, στις 22 Σεπτεμβρίου 2021, η αρμόδια εθνική αρχή της Γαλλίας (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) κίνησε διαδικασία παραπομπής δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK βάσει των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης και ζήτησε από την PRAC να αξιολογήσει την επίπτωση των ανωτέρω ανησυχιών στη σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων που περιέχουν οξική νομεγεστρόλη και των προϊόντων που περιέχουν οξική χλωρμαδινόνη, καθώς και να εκδώσει σύσταση σχετικά με το εάν οι σχετικές άδειες κυκλοφορίας θα πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να ανακληθούν.

Η PRAC εξέδωσε σύσταση στις 7 Ιουλίου 2022 η οποία στη συνέχεια εξετάστηκε από την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) σύμφωνα με το άρθρο 107ια της οδηγίας 2001/83/EK.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC)

Η αποτελεσματικότητα της οξικής χλωρμαδινόνης ή της οξικής νομεγεστρόλης, σε συνδυασμό επίσης με αιθινυλοιστραδιόλη ή οιστραδιόλη, στις εγκεκριμένες ενδείξεις τους, αξιολογήθηκε κατά τον χρόνο χορήγησης άδειας κυκλοφορίας στο πλαίσιο κεντρικής διαδικασίας και εθνικών διαδικασιών χορήγησης και θεωρείται ότι έχει τεκμηριωθεί.

Οι δύο πρόσφατες μελέτες κοόρτης των Nguyen et al. (2021), με στόχο την αξιολόγηση του πραγματικού αντικτύπου της παρατεταμένης χρήσης CMA ή NOMAC στον κίνδυνο μηνιγγιώματος στις γυναίκες, εμπλούτισαν τις τρέχουσες γνώσεις με σαφώς προσδιορισμένες, δομημένες, μακροπρόθεσμες πληροφορίες βάσει διοικητικών δεδομένων υγείας του SNDS (Système National des Données de Santé), το οποίο καλύπτει περίπου το 99% του γαλλικού πληθυσμού. Τα αποτελέσματα έδειξαν αυξημένο κίνδυνο ενδοκρανιακού μηνιγγιώματος μετά από έκθεση στην οξική χλωρμαδινόνη ή στην οξική νομεγεστρόλη με υψηλή αθροιστική δόση και μεγαλύτερη διάρκεια έκθεσης, με πιθανή μείωση του κινδύνου μετά τη διακοπή της οξικής χλωρμαδινόνης ή της οξικής νομεγεστρόλης. Ο βαθμός συσχέτισης, οι ισχυρές δοσοεξαρτώμενες επιδράσεις και η μείωση του κινδύνου που παρατηρήθηκε μετά τη διακοπή της θεραπείας επί τουλάχιστον ένα έτος συνηγορούν υπέρ της συσχέτισης μεταξύ της έκθεσης σε οξική χλωρμαδινόνη/οξική νομεγεστρόλη και του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης μηνιγγιώματος.

Η ανάλυση των περιστατικών μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά δείχνει ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος μηνιγγιώματος κατά τη μακροχρόνια χρήση με προϊόντα υψηλής δόσης (οξική χλωρμαδινόνη 5-10 mg και οξική νομεγεστρόλη 3,75-5 mg) για διαφορετικές ενδείξεις. Για την οξική χλωρμαδινόνη, τα περισσότερα περιστατικά που αναφέρθηκαν αφορούν τη χρήση του προϊόντος στην ένδειξη για την ενδομητρίωση. Σε ό,τι αφορά την οξική νομεγεστρόλη, ο υψηλότερος αριθμός περιστατικών έχει αναφερθεί στο πλαίσιο μη προβλεπόμενης χρήσης (αντισύλληψη και ενδομητρίωση), ακολουθούμενος από αναφορές στο πλαίσιο της εγκεκριμένης θεραπείας του λειομύωματος της μήτρας και της σοβαρής εμμηνόρροιας.

Επιπλέον, μια ανάλυση από το σύστημα EudraVigilance (EV) των περιστατικών μηνιγγιώματος που αναφέρθηκαν με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν οξική χλωρμαδινόνη ή οξική νομεγεστρόλη άντλησε 359 αναφορές περιστατικών σχετικά με προϊόντα που περιέχουν οξική χλωρμαδινόνη και 461 αναφορές περιστατικών σχετικά με προϊόντα που περιέχουν οξική νομεγεστρόλη, σχεδόν όλα σε γυναίκες, οι περισσότερες από τις οποίες ήταν ηλικίας μεταξύ 40 και 60 ετών. Οι αναφορές περιστατικών προέρχονταν κυρίως από τη Γαλλία με απότομη αύξηση το 2019. Αντλήθηκαν λίγες μόνο αναφορές περιστατικών σχετικά με προϊόντα συνδυασμού χαμηλής δόσης οξικής νομεγεστρόλης, όπως το Zoely.

Προϊόντα που περιέχουν χαμηλή δόση οξικής χλωρμαδινόνης (1-2 mg) ή χαμηλή δόση οξικής νομεγεστρόλης (2,5 mg)

Ο κίνδυνος μηνιγγιώματος με τη χρήση οξικής χλωρμαδινόνης ή οξικής νομεγεστρόλης έχει ήδη αναγνωριστεί και αποτυπώνεται επί του παρόντος στις πληροφορίες προϊόντος ως εξής:

- Προϊόντα μονοθεραπείας με οξική χλωρμαδινόνη χαμηλής δόσης: αντένδειξη σε ασθενείς με μηνιγγίωμα ή ιστορικό μηνιγγιώματος.
- Προϊόντα συνδυασμού οξικής νομεγεστρόλης χαμηλής δόσης: αντένδειξη σε ασθενείς με μηνιγγίωμα ή ιστορικό μηνιγγιώματος και προειδοποίηση για τον κίνδυνο μηνιγγιώματος.

Παρόλο που στο πλαίσιο της επανεξέτασης δεν ήταν δυνατός ο προσδιορισμός αυξημένου κινδύνου ειδικά σε σχέση με τη χρήση προϊόντων χαμηλής δόσης, επισημαίνεται ότι υπάρχουν περιπτώσεις όπου οι ασθενείς ενδέχεται να εκτεθούν σε προϊόντα χαμηλής δόσης για μεγάλο χρονικό διάστημα και, ως εκ τούτου, ο κίνδυνος μηνιγγιώματος που σχετίζεται με προϊόντα χαμηλής δόσης θεωρείται πιθανός σημαντικός κίνδυνος. Καθώς ο κίνδυνος αυξάνεται με την αύξηση της αθροιστικής δόσης, η PRAC έκρινε ότι θα πρέπει να υπάρχει προειδοποίηση σχετικά με αυτόν τον κίνδυνο στις πληροφορίες προϊόντος για προϊόντα που περιέχουν χαμηλής δόσης οξική χλωρμαδινόνη (1- 2 mg) ή οξική νομεγεστρόλη (2,5 mg), και ότι η χρήση αυτών των προϊόντων θα πρέπει να αντενδίδνεται σε ασθενείς με μηνιγγίωμα ή ιστορικό μηνιγγιώματος. Επισημαίνεται ότι για ορισμένα προϊόντα, π.χ. το Zoely, η αντένδειξη και η προειδοποίηση σχετικά με τον κίνδυνο μηνιγγιώματος αντικατοπτρίζονταν ήδη στις πληροφορίες προϊόντος. Ωστόσο, η PRAC εισηγήθηκε περαιτέρω τροποποιήσεις της προηγούμενης συμφωνηθείσας διατύπωσης ώστε να αντικατοπτρίζονται οι τρέχουσες γνώσεις και να συνάδουν με την κατηγορία. Επιπλέον, για τα προϊόντα που περιέχουν χαμηλή δόση οξικής χλωρμαδινόνης ή οξικής νομεγεστρόλης, θα πρέπει να εφαρμοστεί στοχευμένο ερωτηματολόγιο παρακολούθησης (εάν δεν έχει ακόμη καταρτιστεί) περιστατικών μηνιγγιώματος, για τη διασφάλιση αναφορών υψηλής ποιότητας και τη διευκόλυνση της αξιολόγησης της αιτιώδους σχέσης στο μέλλον. Η PRAC ενέκρινε τα βασικά στοιχεία αυτού του στοχευμένου ερωτηματολογίου παρακολούθησης.

Προϊόντα που περιέχουν υψηλή δόση οξικής χλωρμαδινόνης (5-10 mg) ή υψηλή δόση οξικής νομεγεστρόλης (3,75-5 mg)

Παρόλο που το μηνιγγίωμα έχει αναφερθεί μόνο ως σπάνιο συμβάν με προϊόντα που περιέχουν οξική χλωρμαδινόνη, η αιτιώδης σχέση μεταξύ του μηνιγγιώματος και των προϊόντων που περιέχουν υψηλής δόσης οξική χλωρμαδινόνη ή υψηλής δόσης οξική νομεγεστρόλη θεωρείται τεκμηριωμένη. Βάσει των προαναφερθέντων, κρίνεται ότι η θετική σχέση οφέλους-κινδύνου για τις θεραπευτικές επιλογές με προϊόντα που περιέχουν υψηλές δόσεις πρέπει να περιορίζεται σε καταστάσεις όπου άλλες παρεμβάσεις θεωρούνται ακατάλληλες και η θεραπεία πρέπει να περιορίζεται στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση και στη μικρότερη διάρκεια. Επιπλέον, στις πληροφορίες προϊόντος πρέπει να προστεθεί μια αντένδειξη σε ασθενείς με μηνιγγίωμα ή ιστορικό μηνιγγιώματος, καθώς και μια προειδοποίηση ότι τα συμπτώματα του μηνιγγιώματος πρέπει να παρακολουθούνται και ότι η θεραπεία του ασθενούς πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση διάγνωσης μηνιγγιώματος. Επιπλέον, η PRAC εισηγήθηκε οι πληροφορίες που προέκυψαν από τις δύο επιδημιολογικές μελέτες των Nguyen et al. να αποτυπώνονται στις πληροφορίες προϊόντος.

Κατά τη διάρκεια της παρούσας επανεξέτασης, η PRAC εξέτασε την ανάγκη σύστασης περί παρακολούθησης των ασθενών μέσω MRI πριν και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με οξική χλωρμαδινόνη ή οξική νομεγεστρόλη. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη την επιβάρυνση σε μεμονωμένους ασθενείς και τον πολύ μεγάλο αριθμό MRI που πρέπει να διενεργηθούν για τη διάγνωση ενός μεμονωμένου περιστατικού μηνιγγιώματος σε έναν ασθενή χωρίς συμπτώματα λόγω της χαμηλής συχνότητας εμφάνισης μηνιγγιώματος με τη χρήση οξικής χλωρμαδινόνης/οξικής νομεγεστρόλης, η PRAC έκρινε ότι αυτό το μέτρο δεν θα ήταν αναλογικό.

Λαμβανομένων υπόψη των ευρημάτων των μελετών των Nguyen et al., πρέπει να υπενθυμίζεται στους επαγγελματίες υγείας, μέσω άμεσης κοινοποίησης (DHPC) προς τους επαγγελματίες, η προειδοποίηση και η αντένδειξη σχετικά με τον κίνδυνο μηνιγγιώματος που ενέχουν όλα τα προϊόντα. Πρέπει επίσης να ενημερώνονται οι επαγγελματίες υγείας για τους νέους περιορισμούς στη χρήση των προϊόντων που περιέχουν υψηλής δόσης οξική χλωρμαδινόνη ή οξική νομεγεστρόλη. Η άμεση κοινοποίηση προς τους επαγγελματίες υγείας (DHPC) πρέπει να διαδίδεται από κοινού από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας σε κάθε κράτος μέλος. Η εν λόγω κοινοποίηση πρέπει να αποστέλλεται σε ενδοκρινολόγους, γυναικολόγους, γενικούς ιατρούς, επιστημονικές ενώσεις και σε κάθε άλλη σχετική ομάδα-στόχο που πρέπει να προσδιοριστεί περαιτέρω σε εθνικό επίπεδο.

Τέλος, η PRAC εξέτασε την ανάγκη διενέργειας πρόσθετων δραστηριοτήτων φαρμακοεπαγρύπνησης για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των προτεινόμενων μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου και διατύπωσε την άποψη ότι όλοι οι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας θα πρέπει να αναλύσουν τη συμπεριφορά συνταγογράφησης και τον βαθμό ενημέρωσης των συνταγογράφων, καθώς και να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα των νέων μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου στις επικείμενες εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSUR) για τις αντίστοιχες δραστικές ουσίες.

Λόγοι για διατύπωση σύστασης από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC)

Εκτιμώντας ότι,

- Η PRAC έλαβε υπόψη τη διαδικασία που κινήθηκε δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ για όλα τα προϊόντα που περιέχουν οξική χλωρμαδινόνη και τα προϊόντα που περιέχουν οξική νομεγεστρόλη.
- Η PRAC επανεξέτασε τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τον κίνδυνο μηνιγγιώματος κατά τη διάρκεια ή μετά τη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν οξική χλωρμαδινόνη ή οξική νομεγεστρόλη, είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό, ιδίως τις επιδημιολογικές μελέτες, συμπεριλαμβανομένων των μελετών της French Health Insurance (CNAM), καθώς και τις αναφορές περιστατικών μετά την κυκλοφορία και τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας.
- Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα, με βάση τα δεδομένα, ότι ο απόλυτος κίνδυνος μηνιγγιώματος που προκαλείται από τη θεραπεία με προϊόντα που περιέχουν οξική χλωρμαδινόνη ή οξική νομεγεστρόλη παραμένει χαμηλός. Ωστόσο, ο κίνδυνος αυξάνεται με την αύξηση των αθροιστικών δόσεων και της διάρκειας της θεραπείας με οξική χλωρμαδινόνη ή οξική νομεγεστρόλη. Η PRAC επισήμανε επίσης ότι ο κίνδυνος μηνιγγιώματος μπορεί να μειωθεί μετά τη διακοπή της θεραπείας.
- Ως εκ τούτου, η PRAC εισηγήθηκε η θεραπεία με προϊόντα που περιέχουν υψηλές δόσεις οξικής χλωρμαδινόνης (5-10 mg) ή οξικής νομεγεστρόλης (3,75-5 mg) να χορηγείται μόνο σε περιπτώσεις όπου οι εναλλακτικές θεραπείες ή παρεμβάσεις θεωρούνται ακατάλληλες. Η θεραπεία πρέπει να χορηγείται στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση και για τη μικρότερη διάρκεια. Επιπλέον, η επιτροπή εισηγήθηκε την αντένδειξη αυτών των προϊόντων υψηλής δόσης σε ασθενείς με μηνιγγίωμα ή ιστορικό μηνιγγιώματος.
- Η PRAC κατέληξε επίσης στο συμπέρασμα ότι, ενώ δεν προσδιορίστηκε αυξημένος κίνδυνος μηνιγγιώματος με τη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν οξική χλωρμαδινόνη ή οξική νομεγεστρόλη σε χαμηλές δόσεις, είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό, επισημαίνεται ότι υπάρχουν περιπτώσεις όπου οι ασθενείς ενδέχεται να εκτίθενται σε προϊόντα χαμηλής δόσης για μεγάλο χρονικό διάστημα. Δεδομένου ότι ο κίνδυνος αυξάνεται με την αύξηση των αθροιστικών δόσεων οξικής χλωρμαδινόνης ή οξικής νομεγεστρόλης, η επιτροπή εισηγήθηκε την αντένδειξη της χρήσης των προϊόντων που περιέχουν χαμηλής δόσης οξική χλωρμαδινόνη (1-2 mg) ή οξική νομεγεστρόλη (2,5 mg) σε ασθενείς με μηνιγγίωμα ή ιστορικό μηνιγγιώματος.
- Η επιτροπή εισηγήθηκε την περαιτέρω επικαιροποίηση των πληροφοριών των προϊόντων που περιέχουν οξική χλωρμαδινόνη και των προϊόντων που περιέχουν οξική νομεγεστρόλη, προκειμένου να αποτυπωθούν οι τρέχουσες γνώσεις σχετικά με τον κίνδυνο μηνιγγιώματος.
- Η επιτροπή εισηγήθηκε όλοι οι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας να αξιολογούν την αποτελεσματικότητα των προσφάτως εισαχθέντων μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου στις

επικείμενες εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSUR) για τις αντίστοιχες δραστικές ουσίες.

Λαμβάνοντας υπόψη τα προαναφερθέντα, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων που περιέχουν οξική χλωρμαδινόνη και των προϊόντων που περιέχουν οξική νομεγεστρόλη παραμένει θετική, υπό την επιφύλαξη των αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος που περιγράφονται παραπάνω.

Θα διανεμηθεί άμεση κοινοποίηση προς τους επαγγελματίες υγείας για την ενημέρωση των επαγγελματιών υγείας σχετικά με τις ανωτέρω συστάσεις.

Κατά συνέπεια, η επιτροπή συνιστά την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας για τα προϊόντα που περιέχουν οξική χλωρμαδινόνη και τα προϊόντα που περιέχουν οξική νομεγεστρόλη.

Γνώμη της Επιτροπής Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP)

Αφού εξέτασε τη σύσταση της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου, η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση συμφώνησε με τα γενικά πορίσματα της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου και τους λόγους διατύπωσης συστάσεων.

Κατά συνέπεια, η CHMP κρίνει ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν νομεγεστρόλη και των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν χλωρμαδινόνη παραμένει θετική, υπό την επιφύλαξη των τροποποιήσεων των πληροφοριών προϊόντος και των όρων που περιγράφονται παραπάνω.

Ως εκ τούτου, η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν νομεγεστρόλη και των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν χλωρμαδινόνη.