

Allegato III

Modifiche alle relative sezioni delle informazioni del prodotto

Nota:

Queste informazioni del prodotto sono il risultato della procedura di deferimento alla quale si riferisce la presente decisione della Commissione.

Le informazioni del prodotto potranno essere successivamente aggiornate da parte delle autorità competenti dello Stato membro, in collegamento con lo Stato membro di riferimento, come opportuno, in conformità alle procedure stabilite nel capitolo 4 del titolo III della direttiva 2001/83/CE.

Modifiche alle relative sezioni delle informazioni del prodotto

Per i prodotti pertinenti di cui all'allegato I del parere del CHMP, le informazioni sul prodotto esistenti devono essere modificate (inserimento, sostituzione o eliminazione del testo a seconda dei casi) per riflettere il testo concordato come riportato di seguito:

▪ Prodotti contenenti CMA a dose elevata (5 - 10 mg) e NOMAC (3,75 - 5 mg)

1. *Medicinali a dose elevate di CMA (5 - 10 mg) e NOMAC (3,75 - 5 mg) - monoterapia:*

Riassunto delle Caratteristiche del prodotto

4.1 Indicazioni terapeutiche

Questo paragrafo deve includere:

L'uso di [CMA/NOMAC] nelle seguenti indicazioni è limitato alle situazioni in cui altri interventi sono considerati inappropriati.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La posologia deve essere modificata come segue:

Il trattamento con [CMA/NOMAC] deve essere limitato alla più bassa dose efficace e alla durata più breve.

4.3 Controindicazioni

La seguente controindicazione deve essere modificata come segue:

- ***Meningioma o anamnesi di meningioma.***

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Un'avvertenza deve essere aggiunta come segue:

Meningioma:

È stata segnalata l'insorgenza di meningioma (singoli e multipli) in associazione all'uso di [CMA/NOMAC], soprattutto a dosi elevate e in caso di uso per un tempo prolungato (diversi mesi o anni). I pazienti devono essere monitorati per i segni e i sintomi di meningiomi in accordo alla pratica clinica. Se ad un paziente viene diagnosticato un meningioma, qualsiasi trattamento contenente [CMA-/NOMAC-], deve essere interrotto come misura precauzionale.

Vi sono alcune evidenze che il rischio di meningioma possa diminuire dopo l'interruzione del trattamento di [CMA/NOMAC].

4.8 Effetti indesiderati

I seguenti effetti collaterali devono essere aggiunti o modificati come segue:

SOC Neoplasie benigne, maligne e non specificate: frequenza meningioma "raro".

5.1 Proprietà farmacodinamiche

il seguente testo deve essere aggiunto:

Meningioma

Sulla base dei risultati di uno studio di coorte epidemiologica francese, è stata osservata un'associazione dose-dipendente cumulativa tra [CMA/NOMAC] e meningioma. Questo studio si è basato sui dati dell'assicurazione sanitaria francese (SNDS – Système National des Données de Santé) e comprendeva una popolazione di [CMA: 828,499/NOMAC: 1060,779] donne che utilizzavano [2 - 10 mg clormadinone acetato/3,75 - 5 mg nomegestrolo acetato] compresse. L'incidenza del meningioma trattato mediante chirurgia o radioterapia è stata confrontata tra le donne esposte a [clormadinone acetato (dose cumulativa > 0,36 g)/nomegestrolo acetato (dose cumulativa > 0,15 g)] e le donne che erano molto leggermente esposte a [clormadinone acetato (dose cumulativa ≤ 0,36 g)/nomegestrolo acetato (dose cumulativa ≤ 0,15 g)]. È stata osservata una relazione dose-risposta cumulativa.

[per CMA]

Dose cumulative di clormadinone acetato	Tasso di incidenza (in pazienti - anni)	HRadj (95% CI)^a
Leggermente esposto (≤ 0,36 g)	6,8/100 000	Rif.
Esposto a > 0,36 g	18,5/100 000	4,4 [3,4 - 5,8]
1,44 a 2,88 g	11,3/100 000	2,6 [1,4 - 4,7]
2,88 a 5,76 g	12,4/100 000	2,5 [1,5 - 4,2]
5,76 a 8,64 g	23,9/100 000	3,8 [2,3 - 6,2]
Più di 8,64 g	47,0/100 000	6,6 [4,8 - 9,2]

^a Rapporto di rischio (HR) regolato in base all'età; dose cumulativa e età considerate variabili dipendenti dal tempo

Una dose cumulative di 1,44 g, per esempio, può corrispondere con circa 5 mesi di trattamento con 10 mg/die.

[per NOMAC]

Dose cumulative di nomegestrolo acetato	Tasso di incidenza (in pazienti - anni)	HRadj (95% CI)^a
Leggermente esposto (≤ 0,15 g)	7,0/100 000	Rif.
Esposto a > 0,15 g	19,3/100 000	4,5 [3,5 - 5,7]
1,2 to 3,6 g	17,5/100 000	2,6 [1,8 - 3,8]
3,6 to 6 g	27,6/100 000	4,2 [2,7 - 6,6]
Più di 6 g	91,5/100 000	12,0 [8,8 - 16,5]

^a Rapporto di rischio (HR) regolato in base all'età; dose cumulativa e età considerate variabili dipendenti dal tempo

[Dose elevata di NOMAC 5 mg - monoterapia]:

Una dose cumulativa di 1,2 g, per esempio, può corrispondere a 18 mesi di trattamento con 5 mg/die per 14 giorni ogni mese.

[Dose elevate di NOMAC 3,75 mg - monoterapia]:

Una dose cumulativa di 1,2 g, per esempio, può corrispondere a 23 mesi di trattamento con 3,75 mg/die per 14 giorni ogni mese.

Foglio Illustrativo

2. Cosa deve sapere prima di prendere X

Non prenda X:

Il seguente testo deve essere aggiunto:

- Se ha il meningioma o le è mai stato diagnosticato un meningioma (un tumore generalmente benigno dello strato di tessuto tra il cervello e il cranio).

Avvertenze e precauzioni

Il seguente testo deve essere aggiunto:

L'uso di [clormadinone acetato/nomegestrolo acetato] è stato collegato allo sviluppo di un tumore generalmente benigno dello strato tissutale tra il cervello e il cranio (meningioma). Il rischio aumenta soprattutto quando lo si utilizza per un periodo prolungato (diversi mesi o anni). Se le viene diagnosticato un meningioma, il medico interromperà il trattamento con <nome prodotto> (vedere paragrafo "Non prenda..."). Se nota sintomi come alterazione della vista (ad es. vedere doppio o sfocato), perdita dell'udito o fischio nelle orecchie, perdita dell'olfatto, mal di testa che peggiora con il tempo, perdita di memoria, crisi convulsive, debolezza delle braccia o delle gambe, informi immediatamente il medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Il seguente effetto collaterale deve essere aggiunto o modificato come segue:

L'uso di [clormadinone acetato/nomegestrolo acetato] è stato collegato allo sviluppo di un tumore generalmente benigno dello strato tissutale tra il cervello e il cranio (meningioma) specialmente ad alte dosi e per un tempo prolungato (da diversi mesi ad anni) con la frequenza rara (vedere paragrafo 2 "Avvertenze e precauzioni").

2. NOMAC ad alta dose (3,75 mg) - in combinazione con estradiolo:

Riassunto delle Caratteristiche del prodotto

4.1 Indicazioni terapeutiche

Questo paragrafo deve essere modificato come segue:

L'uso di nomegestrolo acetato in combinazione con estradiolo nelle seguenti indicazioni è limitato alle situazioni in cui altri interventi sono considerati inappropriati.

4.2 Posologia e metodo di somministrazione

La posologia deve essere modificata come segue:

Il trattamento deve essere limitato alla più bassa dose efficace e alla durata più breve.

4.3 Controindicazioni

La seguente controindicazione deve essere modificata come segue:

- **Meningioma o storia di meningioma.**

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Un'avvertenza deve essere modificata come segue:

Meningioma:

È stata segnalata l'insorgenza di meningioma (singoli e multipli) in associazione all'uso di nomegestrolo acetato, soprattutto a dosi elevate e in caso di uso per un tempo prolungato (diversi mesi o anni). I pazienti devono essere monitorati per i segni e i sintomi di meningiomi in conformità con la pratica clinica. Se ad un paziente viene diagnosticato un meningioma, qualsiasi trattamento contenente nomegestrolo acetato, deve essere interrotto come misura precauzionale.

Vi sono alcune evidenze che il rischio di meningioma possa diminuire dopo l'interruzione del trattamento di nomegestrolo acetato.

4.8 Effetti indesiderati

Il seguente effetto indesiderato deve essere modificato come segue:

SOC Neoplasie benigne, maligne e non specificate: frequenza meningioma "raro".

5.1 Proprietà farmacodinamiche

La seguente frase deve essere aggiunta:

Meningioma

Sulla base dei risultati di uno studio di coorte epidemiologica francese, è stata osservata un'associazione dose - dipendente cumulativa tra nomegestrolo acetato e meningioma. Questo studio si è basato sui dati dell'assicurazione sanitaria francese (SNDS – Système National des Données de Santé) e comprendeva una popolazione di 1060,779 donne che utilizzavano 3,75 – 5 mg di nomegestrolo acetato compresse. L'incidenza del meningioma trattato con la chirurgia o la radioterapia è stata confrontata tra le donne esposte a nomegestrolo acetato (dose cumulativa > 0,15 g)]. È stata osservata una relazione dose - risposta cumulativa.

Dose cumulative di nomegestrolo acetato	Tasso di incidenza (in pazienti - anni)	HRadj (95% CI)^a
Leggermente esposto (≤ 0,15 g)	7,0/100 000	Rif.
Esposto a > 0,15 g	19,3/100 000	4,5 [3,5 - 5,7]
1,2 to 3,6 g	17,5/100 000	2,6 [1,8 - 3,8]
3,6 to 6 g	27,6/100 000	4,2 [2,7 - 6,6]

Più di 6 g	91,5/100 000	12,0 [8,8 - 16,5]
-------------------	---------------------	--------------------------

^a **Rapporto di rischio (HR) regolato in base all'età; dose cumulativa e età considerate variabili dipendenti dal tempo**

Una dose cumulativa di 1,2 g, per esempio, può corrispondere con 23 mesi di trattamento con 3,75 mg/die per 14 giorni ogni mese.

Foglio Illustrativo

2. Cosa deve sapere prima di prendere X

Non prenda X:

Il seguente testo deve essere modificato:

- Se ha il meningioma o le è mai stato diagnosticato un meningioma (un tumore generalmente benigno dello strato di tessuto tra il cervello e il cranio).

Avvertenze e precauzioni

Il seguente testo deve essere modificato:

L'uso di nomegestrolo acetato è stato collegato allo sviluppo di un tumore generalmente benigno dello strato tissutale tra il cervello e il cranio (meningioma). Il rischio aumenta soprattutto quando lo si utilizza ad alte dosi per un periodo prolungato (diversi mesi o anni). Se le viene diagnosticato un meningioma, il medico interromperà il trattamento con <nome prodotto> (vedere paragrafo "Non prenda..."). Se nota sintomi come cambiamenti della visione (ad es. vedere doppio o sfocato), perdita dell'udito o fischio nelle orecchie, perdita dell'olfatto, mal di testa che peggiora con il tempo, perdita di memoria, crisi convulsive, debolezza delle braccia o delle gambe, informi immediatamente il medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Il seguente effetto collaterale deve essere aggiunto o modificato come segue:

L'uso di nomegestrolo acetato è stato collegato allo sviluppo di un tumore generalmente benigno dello strato tissutale tra il cervello e il cranio (meningioma) specialmente ad alte dosi e per un tempo prolungato (da diversi mesi ad anni) con la frequenza rara (vedere paragrafo 2 "Avvertenze e precauzioni").

▪ Prodotti contenenti CMA a basse dosi (1 - 2 mg) and NOMAC (2,5 mg)

1. CMA a basso dosaggio (2 mg) - monoterapia:

Riassunto delle Caratteristiche del prodotto

4.3 Controindicazioni

La seguente controindicazione deve essere inserita o modificata come segue:

- **Meningioma o anamnesi di meningioma.**

4.4 Avvertenze speciali o precauzioni d'impiego

Il seguente paragrafo deve essere inserito o modificato come segue:

Meningioma:

È stata segnalata l'insorgenza di meningioma (singoli e multipli) in associazione all'uso di clormadinone acetato, soprattutto a dosi elevate e in caso di uso per un tempo prolungato (diversi anni). I pazienti devono essere monitorati per i segni e i sintomi di meningiomi in accordo alla pratica clinica. Se ad un paziente viene diagnosticato un meningioma, qualsiasi trattamento contenente clormadinone acetato, deve essere interrotto come misura precauzionale.

Vi sono alcune evidenze che il rischio di meningioma possa diminuire dopo l'interruzione del trattamento di clormadinone acetato.

Foglio Illustrativo**2. Cosa deve sapere prima di prendere X****Non prenda X:**

Il seguente testo deve essere aggiunto o modificato come segue:

- Se ha il meningioma o le è mai stato diagnosticato un meningioma (un tumore generalmente benigno dello strato di tessuto tra il cervello e il cranio).

Avvertenze e precauzioni

Il seguente testo deve essere aggiunto:

L'uso di clormadinone acetato è stato collegato allo sviluppo di un tumore generalmente benigno dello strato tissutale tra il cervello e il cranio (meningioma). Il rischio aumenta soprattutto quando lo si utilizza per un periodo prolungato (diversi anni). Se le viene diagnosticato un meningioma, il medico interromperà il trattamento con <nome prodotto> (vedere paragrafo "Non prenda..."). Se nota sintomi come alterazione della vista (ad es. vedere doppio o sfocato), perdita dell'udito o fischio nelle orecchie, perdita dell'olfatto, mal di testa che peggiora con il tempo, perdita di memoria, crisi convulsive, debolezza delle braccia o delle gambe, informi immediatamente il medico.

2. CMA a basso dosaggio (1 e 2 mg) – in combinazione con etinilestradiolo:

Riassunto delle Caratteristiche

4.3 Controindicazioni

La seguente frase deve essere inserita:

- **Meningioma o anamnesi di meningioma.**

4.4 Avvertenze speciali o precauzioni d'impiego

Un'avvertenza deve essere aggiunta come segue:

Meningioma:

È stata segnalata l'insorgenza di meningioma (singoli e multipli) è stato segnalato in associazione con l'uso di clormadinone acetato, soprattutto a dosi elevate e in caso di uso per un tempo prolungato (diversi anni). I pazienti devono essere monitorati per i segni e i sintomi di meningiomi in conformità con la pratica clinica. Se ad un paziente viene diagnosticato un meningioma, qualsiasi trattamento contenente clormadinone acetato, deve essere interrotto come misura precauzionale.

Vi sono alcune evidenze che il rischio di meningioma possa diminuire dopo l'interruzione del trattamento di clormadinone acetato.

Foglio Illustrativo

2. Cosa deve sapere prima di prendere X

Non prenda X:

Il seguente testo deve essere aggiunto:

- ***Se ha il meningioma o le è mai stato diagnosticato un meningioma (un tumore generalmente benigno dello strato di tessuto tra il cervello e il cranio).***

Avvertenze e precauzioni

Il seguente testo deve essere aggiunto:

L'uso di clormadinone acetato è stato collegato allo sviluppo di un tumore generalmente benigno dello strato tissutale tra il cervello e il cranio (meningioma). Il rischio aumenta soprattutto quando lo si utilizza ad alte dosi per un periodo prolungato (diversi anni). Se le viene diagnosticato un meningioma, il medico interromperà il trattamento con <nome prodotto> (vedere paragrafo "Non prenda..."). Se nota sintomi come alterazione della vista (ad es. vedere doppio o sfocato), perdita dell'udito o fischio nelle orecchie, perdita dell'olfatto, mal di testa che peggiora con il tempo, perdita di memoria, crisi convulsive, debolezza delle braccia o delle gambe, informi immediatamente il medico.

3. NOMAC a basso dosaggio (2,5 mg) - in combinazione con estradiolo:

Riassunto delle Caratteristiche del prodotto:

4.3 Controindicazioni

Le controindicazioni devono essere aggiornate come segue:

- **Meningioma o anamnesi di meningioma.**

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Le avvertenze devono essere aggiornate come segue:

Meningioma:

È stata segnalata l'insorgenza di meningioma (singoli e multipli) è stato segnalato in associazione con l'uso di nomegestrolo acetato, soprattutto a dosi elevate e in caso di uso per un tempo prolungato (diversi anni). I pazienti devono essere monitorati per i segni e i sintomi di meningiomi in conformità con la pratica clinica. Se ad un paziente viene diagnosticato un meningioma, qualsiasi trattamento contenente nomegestrolo acetato, deve essere interrotto come misura precauzionale.

Vi sono alcune evidenze che il rischio di meningioma possa diminuire dopo l'interruzione del trattamento di nomegestrolo acetato.

Foglio illustrativo

2. Cosa deve sapere prima di prendere X

Non prenda X:

Il testo deve essere rivisto come segue:

- ***Se ha il meningioma o le è mai stato diagnosticato un meningioma (un tumore generalmente benigno dello strato di tessuto tra il cervello e il cranio).***

Avvertenze e precauzioni

Le avvertenze e le precauzioni devono essere riviste come segue:

L'uso di nomegestrolo acetato è stato collegato allo sviluppo di un tumore generalmente benigno dello strato tissutale tra il cervello e il cranio (meningioma). Il rischio aumenta soprattutto quando lo si utilizza ad alte dosi per un periodo prolungato (diversi anni). Se le viene diagnosticato un meningioma, il medico interromperà il trattamento con <nome prodotto> (vedere paragrafo "Non prenda..."). Se nota sintomi come alterazione della vista (ad es. vedere doppio o sfocato), perdita dell'udito o fischio nelle orecchie, perdita dell'olfatto, mal di testa che peggiora con il tempo, perdita di memoria, crisi convulsive, debolezza delle braccia o delle gambe, informi immediatamente il medico.