

### **Anexo III**

#### **Alterações às secções relevantes da informação do medicamento**

*Nota:*

Esta informação sobre o medicamento é o resultado do procedimento de arbitragem ao qual esta decisão da Comissão se refere.

Esta informação sobre o medicamento poderá ser posteriormente atualizada pelas autoridades competentes do Estado-Membro, em articulação com o Estado-Membro de referência, conforme apropriado, em conformidade com os procedimentos estabelecidos no capítulo 4 do título III da Diretiva 2001/83/CE.

## **Alterações às secções relevantes da informação do medicamento**

Para os produtos relevantes no Anexo I ao parecer do CHMP, a informação existente do medicamento deve ser corrigida (inserção, substituição ou eliminação do texto, conforme apropriado) de modo a refletir a redação acordada, conforme fornecido a seguir.

### ▪ **Medicamentos contendo doses elevadas de ACM (5-10 mg) e ACNOM (3,75-5 mg)**

#### **1. Medicamentos com doses elevadas de ACM (5-10 mg) e ACNOM (3,75-5 mg) - monoterapia:**

### **Resumo das características do medicamento**

#### **4.1 Indicações terapêuticas**

*Esta secção deve incluir:*

***A utilização de [ACM/ACNOM] nas indicações acima mencionadas está limitada às situações em que outras intervenções sejam consideradas inapropriadas.***

#### **4.2 Posologia e modo de administração**

*A posologia deve ser revista da seguinte forma:*

***O tratamento com [ACM/ACNOM] deve ser limitado à dose eficaz mais baixa e à duração mais curta possível.***

#### **4.3 Contraindicações**

*A seguinte contraindicação deve ser revista da seguinte forma:*

- ***Meningioma ou antecedentes de meningioma.***

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

*Deve ser adicionada uma advertência da seguinte forma:*

***Meningioma:***

***Têm sido notificados casos de meningiomas (simples e múltiplos) em associação com a utilização de [ACM/ACNOM], especialmente em doses elevadas e durante períodos prolongados (vários meses ou anos). As doentes devem ser monitorizadas para sinais e sintomas de meningiomas, de acordo com a prática clínica. Se uma doente for diagnosticada com meningioma, qualquer tratamento com [ACM/ACNOM] tem de ser interrompido, como medida de precaução.***

***Existem algumas evidências de que o risco de meningioma poderá diminuir após a interrupção do tratamento com [ACM/ACNOM].***

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

*A seguinte reação adversa deve ser adicionada ou revista da seguinte forma:*

***SOC Neoplasias benignas, malignas e não especificadas: meningioma frequência "rara".***

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

A seguinte informação deve ser adicionada:

#### **Meningioma**

**Com base nos resultados de um estudo epidemiológico francês de coorte, foi observada uma associação dependente de dose cumulativa entre [ACM/ACNOM] e meningioma. Este estudo baseou-se em dados da Caixa Nacional de Seguro de Doença francesa (SNDS – Système National des Données de Santé) e incluiu uma população de [ACM: 828.499 / ACNOM: 1.060.779] mulheres que utilizavam comprimidos de [2 - 10 mg de acetato de cloromadinona/3,75 - 5 mg de acetato de nomegestrol]. A incidência de meningioma tratado com cirurgia ou radioterapia foi comparada entre mulheres expostas a [acetato de cloromadinona (dose cumulativa >0,36 g)/acetato de nomegestrol (dose cumulativa >0,15 g)] e mulheres que foram muito ligeiramente expostas a [acetato de cloromadinona (dose cumulativa ≤0,36 g)/ acetato de nomegestrol (dose cumulativa ≤0,15 g)]. Foi observada uma relação entre dose cumulativa e resposta.**

[para ACM]

<b>Dose cumulativa de acetato de cloromadinona</b>	<b>Taxa de incidência (em doentes-anos)</b>	<b>RRadj (IC 95%)<sup>a</sup></b>
<b>Ligeiramente exposto (≤0,36 g)</b>	<b>6,8/100.000</b>	<b>Ref.</b>
<b>Exposto a &gt; 0,36 g</b>	<b>18,5/100.000</b>	<b>4,4 [3,4-5,8]</b>
<b>1,44 a 2,88 g</b>	<b>11,3/100.000</b>	<b>2,6 [1,4-4,7]</b>
<b>2,88 a 5,76 g</b>	<b>12,4/100.000</b>	<b>2,5 [1,5-4,2]</b>
<b>5,76 a 8,64 g</b>	<b>23,9/100.000</b>	<b>3,8 [2,3-6,2]</b>
<b>Mais de 8,64 g</b>	<b>47,0/100.000</b>	<b>6,6 [4,8-9,2]</b>

<sup>a</sup> Razão de risco (RR) ajustada com base na idade; dose cumulativa e idade consideradas como variáveis dependentes do tempo.

**Uma dose cumulativa de 1,44 g, por exemplo, pode corresponder a cerca de 5 meses de tratamento com 10 mg/dia.**

[para ACNOM]

<b>Dose cumulativa de acetato de nomegestrol</b>	<b>Taxa de incidência (em doentes-anos)</b>	<b>RRadj (IC 95%)<sup>a</sup></b>
<b>Ligeiramente exposto (≤0,15 g)</b>	<b>7,0/100.000</b>	<b>Ref.</b>
<b>Exposto a &gt; 0,15 g</b>	<b>19,3/100.000</b>	<b>4,5 [3,5-5,7]</b>
<b>1,2 a 3,6 g</b>	<b>17,5/100.000</b>	<b>2,6 [1,8-3,8]</b>
<b>3,6 a 6 g</b>	<b>27,6/100.000</b>	<b>4,2 [2,7-6,6]</b>
<b>Mais de 6 g</b>	<b>91,5/100.000</b>	<b>12,0 [8,8-16,5]</b>

**<sup>a</sup> Razão de risco (RR) ajustada com base na idade; dose cumulativa e idade consideradas como variáveis dependentes do tempo.**

*[Doses elevadas de ACNOM 5 mg em monoterapia]:*

**Uma dose cumulativa de 1,2 g, por exemplo, pode corresponder a 18 meses de tratamento com 5 mg/dia, durante 14 dias por mês.**

*[Doses elevadas de ACNOM 3,75 mg em monoterapia]:*

**Uma dose cumulativa de 1,2 g, por exemplo, pode corresponder a 23 meses de tratamento com 3,75 mg/dia, durante 14 dias por mês.**

## **Folheto informativo**

### **2. O que precisa de saber antes de <tomar> <utilizar> X**

**Não <tome> <utilize> X**

*A seguinte informação deve ser adicionada:*

**- Se tem meningioma ou se alguma vez lhe foi diagnosticado um meningioma (um tumor geralmente benigno da camada de tecido entre o cérebro e o crânio).**

#### **Advertências e precauções**

*A seguinte informação deve ser adicionada:*

**A utilização de [acetato de cloromadinona/acetato de nomegestrol] tem sido associada ao desenvolvimento de um tumor geralmente benigno da camada de tecido entre o cérebro e o crânio (meningioma). O risco aumenta especialmente quando o utiliza durante períodos mais prolongados (vários meses ou anos). Se for diagnosticada com meningioma, o seu médico vai interromper o seu tratamento com <Nome (de fantasia)> (ver secção "Não tome..."). Se notar quaisquer sintomas, tais como alterações na visão (por exemplo, ver a dobrar ou visão desfocada), perda de audição ou zumbidos nos ouvidos, perda do olfato, dores de cabeça que pioram com o passar do tempo, perda de memória, convulsões, fraqueza nos braços ou pernas, tem de informar o seu médico imediatamente.**

#### **4: Efeitos indesejáveis possíveis**

*A seguinte reação adversa deve ser adicionada ou revista da seguinte forma:*

**A utilização de [acetato de cloromadinona/acetato de nomegestrol] tem sido associada ao desenvolvimento de um tumor geralmente benigno da camada de tecido entre o cérebro e o crânio (meningioma), especialmente em doses elevadas e durante períodos mais prolongados (vários meses ou anos) com a frequência rara (ver secção 2 "Advertências e precauções").**

### **2. Doses elevadas de ACNOM (3,75 mg) - em associação com estradiol:**

## **Resumo das características do medicamento**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

*Esta secção deve ser revista da seguinte forma:*

**A utilização de acetato de nomegestrol em associação com estradiol nas indicações acima mencionadas está limitada às situações em que outras intervenções sejam consideradas inapropriadas.**

#### **4.2 Posologia e modo de administração**

A posologia deve ser revista da seguinte forma:

**O tratamento deve ser limitado à dose eficaz mais baixa e à duração mais curta possível.**

#### **4.3 Contraindicações**

A seguinte contraindicação deve ser revista da seguinte forma:

- **Meningioma ou antecedentes de meningioma.**

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Uma advertência deve ser revista da seguinte forma:

##### **Meningioma:**

**Têm sido notificados casos de meningiomas (simples e múltiplos) em associação com a utilização de acetato de nomegestrol, especialmente em doses elevadas e durante períodos prolongados (vários meses ou anos). As doentes devem ser monitorizadas para sinais e sintomas de meningiomas, de acordo com a prática clínica. Se uma doente for diagnosticada com meningioma, qualquer tratamento contendo acetato de nomegestrol tem de ser interrompido, como medida de precaução. Existem algumas evidências de que o risco de meningioma poderá diminuir após a interrupção do tratamento com acetato de nomegestrol.**

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

A seguinte reação adversa deve ser revista da seguinte forma:

**SOC Neoplasias benignas, malignas e não especificadas: meningioma, frequência "rara".**

#### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

A seguinte informação deve ser adicionada:

##### **Meningioma**

**Com base nos resultados de um estudo epidemiológico francês de coorte, foi observada uma associação dependente de dose cumulativa entre o acetato de nomegestrol e meningioma. Este estudo baseou-se em dados da Caixa Nacional de Seguro de Doença francesa (SNDS – Système National des Données de Santé) e incluiu uma população de 1.060.779 mulheres que utilizavam comprimidos de 3,75 – 5 mg de acetato de nomegestrol. A incidência de meningioma tratado com cirurgia ou radioterapia foi comparada entre mulheres expostas a acetato de nomegestrol (dose cumulativa >0,15 g) e mulheres que foram muito ligeiramente expostas a acetato de nomegestrol (dose cumulativa ≤0,15 g). Foi demonstrada uma relação entre dose cumulativa e resposta.**

<b>Dose cumulativa de acetato de nomegestrol</b>	<b>Taxa de incidência (em doentes-anos)</b>	<b>RRadj (IC 95%)<sup>a</sup></b>
--	---	-----------------------------------

<b>Ligeiramente exposto (≤0,15 g)</b>	<b>7,0/100.000</b>	<b>Ref.</b>
<b>Exposto a &gt; 0,15 g</b>	<b>19,3/100.000</b>	<b>4,5 [3,5-5,7]</b>
<b>1,2 a 3,6 g</b>	<b>17,5/100.000</b>	<b>2,6 [1,8-3,8]</b>
<b>3,6 a 6 g</b>	<b>27,6/100.000</b>	<b>4,2 [2,7-6,6]</b>
<b>Mais de 6 g</b>	<b>91,5/100.000</b>	<b>12,0 [8,8-16,5]</b>

<sup>a</sup> Razão de risco (RR) ajustada com base na idade; dose cumulativa e idade consideradas como variáveis dependentes do tempo.

Uma dose cumulativa de 1,2 g, por exemplo, pode corresponder a 23 meses de tratamento com 3,75 mg/dia, durante 14 dias por mês.

## **Folheto informativo**

### **2. O que precisa de saber antes de <tomar> <utilizar> X**

**Não <tome> <utilize> X**

A seguinte informação deve ser revista:

**- Se tem meningioma ou se alguma vez lhe foi diagnosticado um meningioma (um tumor geralmente benigno da camada de tecido entre o cérebro e o crânio).**

### **Advertências e precauções**

A seguinte informação deve ser revista:

**A utilização de acetato de nomegestrol tem sido associada ao desenvolvimento de um tumor geralmente benigno da camada de tecido entre o cérebro e o crânio (meningioma). O risco aumenta especialmente quando o utiliza em doses elevadas durante períodos mais prolongados (vários meses ou anos). Se for diagnosticada com meningioma, o seu médico vai interromper o seu tratamento com <Nome (de fantasia)> (ver secção "Não tome..."). Se notar quaisquer sintomas, tais como alterações na visão (por exemplo, ver a dobrar ou visão desfocada), perda de audição ou zumbidos nos ouvidos, perda do olfato, dores de cabeça que pioram com o passar do tempo, perda de memória, convulsões, fraqueza nos braços ou pernas, tem de informar o seu médico imediatamente.**

### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

A seguinte reação adversa deve ser adicionada ou revista da seguinte forma:

**A utilização de acetato de nomegestrol tem sido associada ao desenvolvimento de um tumor geralmente benigno da camada de tecido entre o cérebro e o crânio (meningioma), especialmente em doses elevadas e durante períodos prolongados (vários meses ou anos) com a frequência rara (ver secção 2 "Advertências e precauções").**

- **Medicamentos contendo doses baixas de ACM (1-2 mg) e ACNOM (2,5 mg)**

## **1. Doses baixas de ACM (2 mg) em monoterapia:**

### **Resumo das características do medicamento**

#### **4.3 Contraindicações**

A seguinte contraindicação deve ser inserida ou revista da seguinte forma:

- **Meningioma ou antecedentes de meningioma.**

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

O seguinte parágrafo deve ser inserido ou revisto da seguinte forma:

##### **Meningioma:**

**Têm sido notificados casos de meningiomas (simples e múltiplos) em associação com a utilização de acetato de cloromadinona, especialmente em doses elevadas e durante períodos prolongados (vários anos). As doentes devem ser monitorizadas para sinais e sintomas de meningiomas, de acordo com a prática clínica. Se uma doente for diagnosticada com meningioma, qualquer tratamento contendo acetato de cloromadinona tem de ser interrompido, como medida de precaução.**

**Existem algumas evidências de que o risco de meningioma poderá diminuir após a interrupção do tratamento com acetato de cloromadinona.**

### **Folheto informativo**

#### **2. O que precisa de saber antes de <tomar> <utilizar> X**

##### **Não <tome> <utilize> X**

A seguinte informação deve ser adicionada ou revista da seguinte forma:

**- Se tem meningioma ou se alguma vez lhe foi diagnosticado um meningioma (um tumor geralmente benigno da camada de tecido entre o cérebro e o crânio).**

#### **Advertências e precauções**

A seguinte informação deve ser adicionada:

**A utilização de acetato de cloromadinona tem sido associada ao desenvolvimento de um tumor geralmente benigno da camada de tecido entre o cérebro e o crânio (meningioma). O risco aumenta especialmente quando o utiliza em doses elevadas durante períodos mais prolongados (vários anos). Se for diagnosticada com meningioma, o seu médico vai interromper o seu tratamento com <Nome (de fantasia)> (ver secção "Não tome..."). Se notar quaisquer sintomas, tais como alterações na visão (por exemplo, ver a dobrar ou visão desfocada), perda de audição ou zumbidos nos ouvidos, perda do olfato, dores de cabeça que pioram com o passar do tempo, perda de memória, convulsões, fraqueza nos braços ou pernas, tem de informar o seu médico imediatamente.**

## **2. Doses baixas de ACM (1 e 2 mg) - em associação com etinilestradiol:**

### **Resumo das características do medicamento**

#### **4.3 Contraindicações**

A seguinte frase deve ser inserida:

- **Meningioma ou antecedentes de meningioma.**

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Deve ser adicionada uma advertência da seguinte forma:

##### **Meningioma:**

***Têm sido notificados casos de meningiomas (simples e múltiplos) em associação com a utilização de acetato de cloromadinona, especialmente em doses elevadas e durante períodos prolongados (vários anos). As doentes devem ser monitorizadas para sinais e sintomas de meningiomas, de acordo com a prática clínica. Se uma doente for diagnosticada com meningioma, qualquer tratamento contendo acetato de cloromadinona tem de ser interrompido, como medida de precaução.***

***Existem algumas evidências de que o risco de meningioma poderá diminuir após a interrupção do tratamento com acetato de cloromadinona.***

### **Folheto informativo**

#### **2. O que precisa de saber antes de <tomar> <utilizar> X**

##### **Não <tome> <utilize> X**

A seguinte informação deve ser adicionada:

***- Se tem meningioma ou se alguma vez lhe foi diagnosticado um meningioma (um tumor geralmente benigno da camada de tecido entre o cérebro e o crânio).***

#### **Advertências e precauções**

A seguinte informação deve ser adicionada:

***A utilização de acetato de cloromadinona tem sido associada ao desenvolvimento de um tumor geralmente benigno da camada de tecido entre o cérebro e o crânio (meningioma). O risco aumenta especialmente quando o utiliza em doses elevadas durante períodos mais prolongados (vários anos). Se for diagnosticada com meningioma, o seu médico vai interromper o seu tratamento com <Nome (de fantasia)> (ver secção "Não tome..."). Se notar quaisquer sintomas, tais como alterações na visão (por exemplo, ver a dobrar ou visão desfocada), perda de audição ou zumbidos nos ouvidos, perda do olfato, dores de cabeça que pioram com o passar do tempo, perda de memória, convulsões, fraqueza nos braços ou pernas, tem de informar o seu médico imediatamente.***

### **3. Doses baixas de ACNOM (2,5 mg) - em associação com estradiol:**

#### **Resumo das características do medicamento:**

##### **4.3 Contraindicações**

*A contraindicação deve ser atualizada da seguinte forma:*

- **Meningioma ou antecedentes de meningioma.**

##### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

*A advertência deve ser atualizada da seguinte forma:*

###### **Meningioma:**

***Têm sido notificados casos de meningiomas (simples e múltiplos) em associação com a utilização de acetato de nomegestrol, especialmente em doses elevadas e durante períodos prolongados (vários anos). As doentes devem ser monitorizadas para sinais e sintomas de meningiomas, de acordo com a prática clínica. Se uma doente for diagnosticada com meningioma, qualquer tratamento contendo acetato de nomegestrol tem de ser interrompido, como medida de precaução.***

***Existem algumas evidências de que o risco de meningioma poderá diminuir após a interrupção do tratamento com acetato de nomegestrol.***

#### **Folheto informativo**

##### **2. O que precisa de saber antes de <tomar> <utilizar> X**

##### **Não <tome> <utilize> X**

*A informação deve ser revista da seguinte forma:*

***- Se tem meningioma ou se alguma vez lhe foi diagnosticado um meningioma (um tumor geralmente benigno da camada de tecido entre o cérebro e o crânio).***

##### **Advertências e precauções**

*As advertências e precauções devem ser revistas da seguinte forma:*

***A utilização de acetato de nomegestrol tem sido associada ao desenvolvimento de um tumor geralmente benigno da camada de tecido entre o cérebro e o crânio (meningioma). O risco aumenta especialmente quando o utiliza em doses elevadas durante períodos mais prolongados (vários anos). Se for diagnosticada com meningioma, o seu médico vai interromper o seu tratamento com <Nome (de fantasia)> (ver secção "Não tome..."). Se notar quaisquer sintomas, tais como alterações na visão (por exemplo, ver a dobrar ou visão desfocada), perda de audição ou zumbidos nos ouvidos, perda do olfato, dores de cabeça que pioram com o passar do tempo, perda de memória, convulsões, fraqueza nos braços ou pernas, tem de informar o seu médico imediatamente.***