

Anexo III

Modificaciones de las secciones pertinentes de la información sobre el producto

Nota:

Esta información sobre el producto es el resultado del procedimiento de arbitraje al que se refiere esta decisión de la Comisión.

La información sobre el producto podrá ser actualizada posteriormente por las autoridades competentes del Estado miembro, en colaboración con el Estado miembro de referencia, según proceda, de acuerdo con los procedimientos establecidos en el capítulo 4 del título III de la Directiva 2001/83/CE.

Modificaciones de las secciones pertinentes de la información sobre el producto

La información del producto existente para los medicamentos que se citan en el Anexo I del dictamen del CHMP se modificará (inserción, sustitución o supresión del texto, según proceda) para reflejar la redacción acordada que se indica a continuación:

▪ **Medicamentos que contienen dosis alta de CMA (5-10 mg) y NOMAC (3,75-5 mg)**

1. Medicamentos con dosis altas de CMA (5-10 mg) y NOMAC (3,75 – 5 mg) - monoterapia:

Ficha técnica o Resumen de las características del producto

4.1 Indicaciones terapéuticas

Esta sección debe incluir:

El uso de [CMA/NOMAC] en las indicaciones mencionadas se limita a aquellas situaciones en las que otras intervenciones se consideran inapropiadas.

4.2 Posología y forma de administración

La posología se debe modificar de la siguiente forma:

El tratamiento con [CMA/NOMAC] se debe restringir a la dosis efectiva más baja y a la duración más corta.

4.3 Contraindicaciones

La contraindicación se debe modificar de la siguiente forma:

- ***Meningioma o antecedentes de meningioma.***

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se debe incluir la siguiente advertencia:

Meningioma:

Se ha notificado la aparición de meningiomas (únicos y múltiples) asociados con el uso de [CMA/NOMAC], particularmente a dosis altas y durante un tiempo prolongado (varios meses o años). De acuerdo con la práctica clínica, se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de meningiomas. Si a un paciente se le diagnostica un meningioma, se debe interrumpir cualquier tratamiento que contenga [CMA-/NOMAC-], como medida de precaución.

Existe cierta evidencia de que el riesgo de meningioma puede disminuir después de la interrupción del tratamiento con [CMA/NOMAC].

4.8 Reacciones adversas

La siguiente reacción adversa se debe incluir o modificar de la siguiente forma:

SOC Neoplasias benignas, malignas y no especificadas: meningioma frecuencia "rara".

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Se debe incluir el siguiente texto:

Meningioma

En base a los resultados de un estudio epidemiológico de cohortes en Francia, se ha observado una asociación dosis-dependiente acumulada entre [CMA/NOMAC] y la aparición de meningioma. Este estudio se basó en datos obtenidos del sistema nacional de salud francés (SNDS – Système National des Données de Santé) e incluyó a una población de [CMA: 828.499 / NOMAC: 1.060.779] mujeres que usan comprimidos de [2 - 10 mg de acetato de clormadinona/3,75 - 5 mg de acetato de nomegestrol]. Se comparó la incidencia del meningioma tratado con cirugía o radioterapia entre mujeres expuestas a [acetato de clormadinona (dosis acumulada >0,36 g)/ acetato de nomegestrol (dosis acumulada >0,15 g)] y mujeres que estuvieron ligeramente expuestas al [acetato de clormadinona (dosis acumulada ≤0,36 g)/ acetato de nomegestrol (dosis acumulada ≤0,15 g)]. Se observó una relación dosis-respuesta acumulada.

[para CMA]

Dosis acumulada de acetato de clormadinona	Tasa de incidencia (en pacientes-años)	HRadj (IC del 95%)^a
Ligeramente expuesto (≤0,36 g)	6,8/100.000	Ref.
Expuesto 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]
Más de 8,64 g	47,0/100.000	6,6 [4,8-9,2]

^a Cociente de riesgo (HR, Hazard Ratio) ajustado en base a la edad; dosis acumulada y edad consideradas como variables tiempo-dependientes

Una dosis acumulada de 1,44 g, por ejemplo, puede corresponder con alrededor de 5 meses de tratamiento con 10 mg/día.

[para NOMAC]

Dosis acumulada de acetato de nomegestrol	Tasa de incidencia (en pacientes- años)	HRadj (IC del 95%)^a
Ligeramente expuesto (≤0,15 g)	7,0/100.000	Ref.
Expuesto 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]
Más de 6 g	91,5/100.000	12,0 [8,8-16,5]

^a Cociente de riesgo (HR, Hazard Ratio) ajustado en base a la edad; dosis acumulada y edad consideradas como variables tiempo-dependientes

[Dosis alta de NOMAC 5 mg- monoterapia]:

Una dosis acumulada de 1,2 g, por ejemplo, puede corresponder con 18 meses de tratamiento con 5 mg/día durante 14 días cada mes.

[Dosis alta de NOMAC 3,75 mg- monoterapia]:

Una dosis acumulada de 1,2 g, por ejemplo, puede corresponder con 23 meses de tratamiento con 3,75 mg/día durante 14 días cada mes.

Prospecto

2. Qué necesita saber antes de <tomar> <usar> X

No <tome> <use> X:

Se debe incluir el siguiente texto:

- Si tiene meningioma o alguna vez le ha sido diagnosticado un meningioma (un tumor generalmente benigno de la capa de tejido entre el cerebro y el cráneo).

Advertencias y precauciones

Se debe incluir el siguiente texto:

El uso de [acetato de clormadinona/acetato de nomegestrol] se ha relacionado con el desarrollo de un tumor generalmente benigno de la capa de tejido entre el cerebro y el cráneo (meningioma). El riesgo aumenta especialmente cuando se utiliza durante un periodo de tiempo prolongado (varios meses o años). Si se le diagnostica meningioma, su médico interrumpirá su tratamiento con <denominación (de fantasía)> (ver sección "No tome ..."). Si nota síntomas como cambios en la visión (por ejemplo, visión doble o borrosa), pérdida de audición o pitidos en los oídos, pérdida del olfato, dolores de cabeza que empeoran con el tiempo, pérdida de memoria, convulsiones o debilidad en brazos o piernas, debe informar inmediatamente a su médico.

4. Posibles efectos adversos

El siguiente efecto adverso se debe incluir o modificar de la siguiente forma:

El uso de [acetato de clormadinona/acetato de nomegestrol] se ha relacionado con el desarrollo de un tumor generalmente benigno de la capa de tejido entre el cerebro y el cráneo (meningioma) especialmente cuando se utilizan dosis altas y durante un periodo de tiempo prolongado (varios meses o años) con frecuencia rara (ver sección 2 "Advertencias y precauciones").

2. Dosis alta de NOMAC (3,75 mg) – en combinación con estradiol:

Ficha técnica o Resumen de las características del producto

4.1 Indicaciones terapéuticas

Esta sección se debe modificar de la siguiente forma:

El uso de acetato de nomegestrol en combinación con estradiol en las indicaciones mencionadas se limita a aquellas situaciones en las que otras intervenciones se consideran inapropiadas.

4.2 Posología y forma de administración

La posología se debe modificar de la siguiente forma:

El tratamiento se debe restringir a la dosis efectiva más baja y a la duración más corta.

4.3 Contraindicaciones

La siguiente contraindicación se debe modificar de la siguiente forma:

- **Meningioma o antecedentes de meningioma.**

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se debe modificar la advertencia de la siguiente forma:

Meningioma:

Se ha notificado la aparición de meningiomas (únicos y múltiples) asociados con el uso de acetato de nomegestrol, particularmente a dosis altas y durante un tiempo prolongado (varios meses o años). De acuerdo con la práctica clínica, se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de meningiomas. Si a un paciente se le diagnostica un meningioma, se debe interrumpir cualquier tratamiento que contenga acetato de nomegestrol, como medida de precaución.

Existe cierta evidencia de que el riesgo de meningioma puede disminuir después de la interrupción del tratamiento con acetato de nomegestrol.

4.8 Reacciones adversas

La siguiente reacción adversa se debe modificar de la siguiente forma:

SOC Neoplasias benignas, malignas y no especificadas: meningioma frecuencia "rara".

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Se debe incluir el siguiente texto:

Meningioma

En base a los resultados de un estudio epidemiológico de cohortes en Francia, se ha observado una asociación dosis-dependiente acumulada entre acetato de nomegestrol y la aparición de meningioma. Este estudio se basó en datos obtenidos del sistema nacional de salud francés (SNDS – Système National des Données de Santé) e incluyó a una población de 1.060.779 mujeres que usan comprimidos de 3,75 – 5 mg de acetato de nomegestrol. Se comparó la incidencia del meningioma tratado con cirugía o radioterapia entre mujeres expuestas a acetato de nomegestrol (dosis acumulada >0,15 g)] y mujeres que estuvieron ligeramente expuestas al acetato de nomegestrol (dosis acumulada ≤0,15 g)]. Se observó una relación dosis-respuesta acumulada.

Dosis acumulada de acetato de nomegestrol	Tasa de incidencia (en pacientes- años)	HRadj (IC del 95%)^a
Ligeramente expuesto (≤0,15 g)	7,0/100.000	Ref.

Expuesto 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]
Más de 6 g	91,5/100.000	12,0 [8,8-16,5]

^a Cociente de riesgo (HR, Hazard Ratio) ajustado en base a la edad; dosis acumulada y edad consideradas como variables tiempo-dependientes

Una dosis acumulada de 1,2 g, por ejemplo, puede corresponder con 23 meses de tratamiento con 3,75 mg/día durante 14 días cada mes.

Prospecto

2. Qué necesita saber antes de <tomar> <usar> X

No <tome> <use> X:

Se debe modificar el siguiente texto:

- Si tiene meningioma o alguna vez le ha sido diagnosticado un meningioma (un tumor generalmente benigno de la capa de tejido entre el cerebro y el cráneo).

Advertencias y precauciones

Se debe modificar el siguiente texto:

El uso de acetato de nomegestrol se ha relacionado con el desarrollo de un tumor generalmente benigno de la capa de tejido entre el cerebro y el cráneo (meningioma). El riesgo aumenta especialmente cuando se utiliza a dosis altas durante un periodo de tiempo prolongado (varios meses o años). Si se le diagnostica meningioma, su médico interrumpirá su tratamiento con <denominación (de fantasía)> (ver sección "No tome ..."). Si nota síntomas como cambios en la visión (por ejemplo, visión doble o borrosa), pérdida de audición o pitidos en los oídos, pérdida del olfato, dolores de cabeza que empeoran con el tiempo, pérdida de memoria, convulsiones o debilidad en brazos o piernas, debe informar inmediatamente a su médico.

4. Posibles efectos adversos

La siguiente reacción adversa se debe incluir o modificar como sigue:

El uso de acetato de nomegestrol se ha relacionado con el desarrollo de un tumor generalmente benigno de la capa de tejido entre el cerebro y el cráneo (meningioma) especialmente cuando se utilizan dosis altas y durante un periodo de tiempo prolongado (varios meses o años) con frecuencia rara (ver sección 2 "Advertencias y precauciones").

▪ Medicamentos con dosis baja de CMA (1-2 mg) y NOMAC (2,5 mg)

1. Dosis baja de CMA (2 mg)-monoterapia:

Ficha técnica o Resumen de las características del producto

4.3 Contraindicaciones

La siguiente contraindicación se debe incluir o modificar como sigue:

- **Meningioma o antecedentes de meningioma.**

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

El siguiente párrafo se debe insertar o modificar como siguea:

Meningioma:

Se ha notificado la aparición de meningiomas (únicos y múltiples) asociados con el uso de acetato de clormadinona, particularmente a dosis altas y durante un tiempo prolongado (varios años). De acuerdo con la práctica clínica, se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de meningiomas. Si a un paciente se le diagnostica un meningioma, se debe interrumpir cualquier tratamiento que contenga acetato de clormadinona, como medida de precaución.

Existe cierta evidencia de que el riesgo de meningioma puede disminuir después de la interrupción del tratamiento con acetato de clormadinona.

Prospecto

2. Qué necesita saber antes de <tomar> <usar> X

No <tome> <use> X:

Se debe incluir o revisar de la siguiente forma:

- Si tiene meningioma o alguna vez le ha sido diagnosticado un meningioma (un tumor generalmente benigno de la capa de tejido entre el cerebro y el cráneo).

Advertencias y precauciones

Se debe incluir el siguiente texto:

El uso de acetato de clormadinona se ha relacionado con el desarrollo de un tumor generalmente benigno de la capa de tejido entre el cerebro y el cráneo (meningioma). El riesgo aumenta especialmente cuando se utiliza a dosis altas durante un periodo de tiempo prolongado (varios años). Si se le diagnostica meningioma, su médico interrumpirá su tratamiento con <denominación (de fantasía)> (ver sección "No tome ..."). Si nota síntomas como cambios en la visión (por ejemplo, visión doble o borrosa), pérdida de audición o pitidos en los oídos, pérdida del olfato, dolores de cabeza que empeoran con el tiempo, pérdida de memoria, convulsiones o debilidad en brazos o piernas, debe informar inmediatamente a su médico.

2. Dosis baja de CMA (1 y 2 mg) – en combinación con etinilestradiol:

Ficha técnica o Resumen de las características del producto

4.3 Contraindicaciones

Se debe incluir la siguiente frase:

- **Meningioma o antecedentes de meningioma.**

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se debe incluir la siguiente advertencia:

Meningioma:

Se ha notificado la aparición de meningiomas (únicos y múltiples) asociados con el uso de acetato de clormadinona, particularmente a dosis altas y durante un tiempo prolongado (varios años). De acuerdo con la práctica clínica, se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de meningiomas. Si a un paciente se le diagnostica un meningioma, se debe interrumpir cualquier tratamiento que contenga acetato de clormadinona, como medida de precaución.

Existe cierta evidencia de que el riesgo de meningioma puede disminuir después de la interrupción del tratamiento con acetato de clormadinona.

Prospecto

2. Qué necesita saber antes de <tomar> <usar> X

No <tome> <use> X:

Se debe incluir el siguiente texto:

- Si tiene meningioma o alguna vez le ha sido diagnosticado un meningioma (un tumor generalmente benigno de la capa de tejido entre el cerebro y el cráneo).

Advertencias y precauciones

Se debe incluir el siguiente texto:

El uso de acetato de clormadinona se ha relacionado con el desarrollo de un tumor generalmente benigno de la capa de tejido entre el cerebro y el cráneo (meningioma). El riesgo aumenta especialmente cuando se utiliza a dosis altas durante un periodo de tiempo prolongado (varios años). Si se le diagnostica meningioma, su médico interrumpirá su tratamiento con <denominación (de fantasía)> (ver sección "No tome ..."). Si nota síntomas como cambios en la visión (por ejemplo, visión doble o borrosa), pérdida de audición o pitidos en los oídos, pérdida del olfato, dolores de cabeza que empeoran con el tiempo, pérdida de memoria, convulsiones o debilidad en brazos o piernas, debe informar inmediatamente a su médico.

3. Dosis baja de NOMAC (2,5 mg) – en combinación con estradiol:

Ficha técnica o Resumen de las características del producto:

4.3 Contraindicaciones

La contraindicación se deben actualizar de la siguiente forma:

- **Meningioma o antecedentes de meningioma.**

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Las advertencias se deben actualizar de la siguiente forma:

Meningioma:

Se ha notificado la aparición de meningiomas (únicos y múltiples) asociados con el uso de acetato de nomegestrol, particularmente a dosis altas y durante un tiempo prolongado (varios años). De acuerdo con la práctica clínica, se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de meningiomas. Si a un paciente se le diagnostica un meningioma, se debe interrumpir cualquier tratamiento que contenga acetato de nomegestrol, como medida de precaución.

Existe cierta evidencia de que el riesgo de meningioma puede disminuir después de la interrupción del tratamiento con acetato de nomegestrol.

Prospecto

2. Qué necesita saber antes de <tomar> <usar> X

No <tome> <use> X:

El texto se debe modificar de la siguiente forma:

- ***Si tiene meningioma o alguna vez le ha sido diagnosticado un meningioma (un tumor generalmente benigno de la capa de tejido entre el cerebro y el cráneo).***

Advertencias y precauciones

Las advertencias y precauciones se deben modificar de la siguiente forma:

El uso de acetato de nomegestrol se ha relacionado con el desarrollo de un tumor generalmente benigno de la capa de tejido entre el cerebro y el cráneo (meningioma). El riesgo aumenta especialmente cuando se utiliza a dosis altas durante un periodo de tiempo prolongado (varios años). Si se le diagnostica meningioma, su médico interrumpirá su tratamiento con <denominación (de fantasía)> (ver sección "No tome ..."). Si nota síntomas como cambios en la visión (por ejemplo, visión doble o borrosa), pérdida de audición o pitidos en los oídos, pérdida del olfato, dolores de cabeza que empeoran con el tiempo, pérdida de memoria, convulsiones o debilidad en brazos o piernas, debe informar inmediatamente a su médico.