

Annexe III

Modifications des rubriques pertinentes des documents d'information sur le produit

Remarque:

Les informations sur ce produit résultent de la procédure de saisine à laquelle se rapporte la présente décision de la Commission.

Les informations sur le produit pourront être ultérieurement mises à jour par les autorités compétentes au sein de l'État membre, conjointement avec celles de l'État membre de référence, le cas échéant, conformément aux procédures prévues au Chapitre 4 du Titre III de la Directive 2001/83/CE.

Modifications des rubriques pertinentes des documents d'information sur le produit

Pour les produits concernés figurant à l'annexe I de l'opinion du CHMP, les informations existantes sur le produit sont modifiées (insertion, remplacement ou suppression du texte, selon le cas) afin de refléter le libellé convenu ci-dessous :

▪ Produits contenant des doses élevées de CMA (5-10 mg) et de NOMAC (3,75-5 mg)

1. CMA (5-10 mg) et NOMAC (3,75 - 5 mg) à haute dose

Résumé des caractéristiques du produit

4.1 Indications thérapeutiques

Cette section doit comprendre :

L'utilisation de [CMA/NOMAC] dans les indications susmentionnées est limitée aux situations où d'autres interventions sont considérées comme inappropriées.

4.2 Posologie et mode d'administration

La posologie doit être revue comme suit :

Le traitement par [CMA/NOMAC] doit être limité à la dose efficace la plus faible et à la durée la plus courte.

4.3 Contre-indications

Les contre-indications suivantes doivent être revues comme suit

Existence ou antécédents de méningiomes.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Un avertissement doit être ajouté comme suit :

Méningiome :

Des cas de méningiomes (simples et multiples) ont été rapportés lors de l'utilisation de [CMA/NOMAC], en particulier à des doses élevées et pendant une durée prolongée (plusieurs mois à plusieurs années). Les patientes doivent faire l'objet d'une surveillance pour détecter les signes et symptômes de méningiomes conformément à la pratique clinique. Si un méningiome est diagnostiqué chez une patiente, tout traitement contenant du [CMA-/NOMAC-] doit être arrêté, par mesure de précaution.

Certaines données montrent que le risque de méningiome peut diminuer après l'arrêt du traitement par [CMA/NOMAC].

4.8 Effets indésirables

L'effet indésirable suivant doit être ajouté ou révisé comme suit :

SOC Tumeurs bénignes, malignes et non précisées : fréquence des méningiomes "rare".

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

La formulation suivante doit être ajoutée :

Méningiome

D'après les résultats d'une étude de cohorte épidémiologique française, une association dose cumulée-dépendante entre [CMA/NOMAC] et la survenue de méningiome a été observée. Cette étude a été réalisée à partir des données de l'Assurance Maladie (SNDS - Système National des Données de Santé) et a porté sur une population de femmes [CMA : 828 499 / NOMAC : 1 060 779] utilisant des comprimés de [2 - 10 mg d'acétate de chlormadinone/3,75 - 5 mg d'acétate de noméggestrol]. L'incidence des méningiomes traités par chirurgie ou radiothérapie a été comparée entre les femmes exposées à l'acétate de chlormadinone (dose cumulée >0,36 g) / acétate de noméggestrol (dose cumulée >0,15 g)] et les femmes très faiblement exposées à l'acétate de chlormadinone (dose cumulée ≤0,36 g) / acétate de noméggestrol (dose cumulée ≤0,15 g)].

[pour CMA]

Dose cumulée d'acétate de chlormadinone	Taux d'incidence (en années-patientes)	HR ajusté (IC à 95%)^a
Légèrement exposé (≤0,36 g)	6,8/100 000	Ref.
Exposé à > 0,36 g	18,5/100 000	4,4 [3,4-5,8]
De 1,44 à 2,88 g	11,3/100 000	2,6 [1,4-4,7] 2,6 [1,4-4,7]
De 2,88 à 5,76 g	12,4/100 000	2,5 [1,5-4,2] 2,5 [1,5-4,2]
De 5,76 à 8,64 g	23,9/100 000	3,8 [2,3-6,2]
Plus de 8,64 g	47,0/100 000	6,6 [4,8-9,2]

^a **Rapport de risque ajusté (HR) en fonction de l'âge ; dose cumulée et âge considérés comme des variables dépendantes du temps.**

Une dose cumulée de 1,44 g par exemple peut correspondre à environ 5 mois de traitement avec 10 mg/jour.

[pour NOMAC]

Dose cumulée d'acétate de noméggestrol	Taux d'incidence (en années-patientes)	HR ajusté (IC à 95%)^a
-----------------------------------------------	-----------------------------------------------	-----------------------------------------

Légèrement exposé ($\leq 0,15$ g)	7,0/100 000	Ref.
Exposé à $> 0,15$ g	19,3/100 000	4,5 [3,5-5,7]
De 1,2 à 3,6 g	17,5/100 000	2,6 [1,8-3,8]
De 3,6 à 6 g	27,6/100 000	4,2 [2,7-6,6]
Plus de 6 g	91,5/100 000	12,0 [8,8-16,5]

^a **Rapport de risque ajusté (HR) en fonction de l'âge ; dose cumulée et âge considérés comme des variables dépendantes du temps.**

[NOMAC à haute dose 5 mg- monothérapie] :

Une dose cumulée de 1,2 g par exemple peut correspondre à 18 mois de traitement avec 5 mg/jour pendant 14 jours chaque mois.

[NOMAC à forte dose 3,75 mg- monothérapie] :

Une dose cumulée de 1,2 g par exemple peut correspondre à 23 mois de traitement avec 3,75 mg/jour pendant 14 jours chaque mois.

Notice

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre X

Ne prenez jamais X :

La formulation suivante doit être ajoutée :

- Si vous avez un méningiome ou si on vous a déjà diagnostiqué un méningiome (une tumeur généralement bénigne de la couche de tissu située entre le cerveau et le crâne).

Avertissements et précautions

La formulation suivante doit être ajoutée : **L'utilisation de [acétate de chlormadinone/acétate de nomégestrol] a été associée au développement d'une tumeur généralement bénigne de la couche de tissu située entre le cerveau et le crâne (méningiome). Le risque augmente en particulier lorsque vous l'utilisez pendant une durée prolongée (plusieurs mois ou années). Si un méningiome vous est diagnostiqué, votre médecin arrêtera votre traitement par <Nom inventé> (voir rubrique " Ne pas prendre... "). Si vous remarquez des symptômes tels que des modifications de la vision (par exemple, vision double ou floue), une perte d'audition ou des bourdonnements d'oreille, une perte d'odorat, des maux de tête qui s'aggravent avec le temps, des pertes de mémoire, des crises convulsives, une faiblesse dans les bras ou les jambes, vous devez en informer immédiatement votre médecin.**

4: Quels sont les effets indésirables éventuels

L'effet indésirable suivant doit être ajouté ou révisé comme suit :

L'utilisation de [acétate de chlormadinone/acétate de noméggestrol] a été associée au développement d'une tumeur généralement bénigne de la couche de tissu située entre le cerveau et le crâne (méningiome), en particulier à des doses élevées et pendant une durée prolongée (plusieurs mois à plusieurs années), la fréquence étant rare (voir rubrique 2 "Mises en garde et précautions").

2. NOMAC à forte dose (3,75 mg) - en association avec l'estradiol :

Résumé des caractéristiques du produit

4.1 Indications thérapeutiques

Cette section doit être modifiée comme suit :

L'utilisation de l'acétate de noméggestrol en association avec l'estradiol dans les indications susmentionnées est limitée aux situations où d'autres interventions sont considérées comme inappropriées.

4.2 Posologie et mode d'administration

La posologie doit être révisée comme suit :

Le traitement doit être limité à la dose efficace la plus faible et à la durée la plus courte.

4.3 Contre-indications

La contre-indication suivante doit être révisée comme suit :

•Existence ou antécédents de méningiomes.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Un avertissement devrait être révisé comme suit :

Méningiome :

Des cas de méningiomes (simples et multiples) ont été rapportés lors de l'utilisation de l'acétate de noméggestrol, en particulier à des doses élevées et pendant une durée prolongée (plusieurs mois à plusieurs années). Les patientes doivent faire l'objet d'une surveillance pour détecter les signes et symptômes de méningiomes conformément à la pratique clinique. Si un méningiome est diagnostiqué chez une patiente, tout traitement contenant de l'acétate de noméggestrol doit être arrêté, par mesure de précaution.

Certaines données montrent que le risque de méningiome peut diminuer après l'arrêt du traitement par [CMA/NOMAC].

4.8 Effets indésirables

L'effet indésirable suivant doit être révisé comme suit :

SOC Tumeurs bénignes, malignes et non précisées : méningiome, fréquence "rare".

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

La formulation suivante doit être ajoutée :

Méningiome

D'après les résultats d'une étude de cohorte épidémiologique française, une association dose cumulée-dépendante entre l'acétate de nomégestrol et la survenue de méningiome a été observée. Cette étude était basée sur les données de l'Assurance maladie française (SNDS - Système National des Données de Santé) et a inclus une population de 1 060 779 femmes utilisant des comprimés d'acétate de nomégestrol de 3,75 à 5 mg. L'incidence des méningiomes traités par chirurgie ou radiothérapie a été comparée entre les femmes exposées à l'acétate de nomégestrol (dose cumulée >0,15 g) et les femmes très faiblement exposées à l'acétate de nomégestrol (dose cumulée ≤0,15 g).

Dose cumulée d'acétate de nomégestrol	Taux d'incidence (en années-patientes)	HR ajusté (IC 95%)^a
Légèrement exposé (≤0.15 g)	7,0/100 000	Ref.
Exposé à > 0.15 g	19,3/100 000	4,5 [3,5-5,7]
De 1,5 à 3,6 g	17,5/100 000	2,6 [1,8-3,8]
De 3,6 à 6 g	27,6/100 000	4,2 [2,7-6,6]
Plus de 6 g	91,5/100 000	12,0 [8,8-16,5]

^a Rapport de risque ajusté (HR) basé sur l'âge ; dose cumulée et âge considérés comme des variables dépendantes du temps.

Une dose cumulée de 1,2 g par exemple peut correspondre à 23 mois de traitement avec 3,75 mg/jour pendant 14 jours chaque mois.

Notice

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre X

Ne jamais prendre X

La formulation suivante doit être révisée :

- Si vous avez un méningiome ou si l'on vous a déjà diagnostiqué un méningiome (une tumeur généralement bénigne de la couche de tissu située entre le cerveau et le crâne).

Avertissements et précautions

La formulation suivante doit être révisée : **L'utilisation de l'acétate de nomégestrol a été associée au développement d'une tumeur généralement bénigne de la couche de tissu située entre le cerveau et le crâne (méningiome). Le risque augmente en particulier lorsque vous l'utilisez à des doses élevées pendant une durée prolongée (plusieurs mois ou années). Si un méningiome vous est diagnostiqué, votre médecin arrêtera votre traitement par <Nom inventé> (voir rubrique " Ne pas prendre... "). Si vous remarquez des symptômes tels que des modifications de la vision (par exemple, vision double ou floue), une perte d'audition ou des bourdonnements d'oreille, une perte d'odorat, des maux de tête qui s'aggravent avec le temps, des pertes de mémoire, des crises convulsives, une faiblesse dans les bras ou les jambes, vous devez en informer immédiatement votre médecin.**

4: Quels sont les effets indésirables éventuels

L'effet indésirable suivant doit être ajouté ou révisé comme suit :

L'utilisation de acétate de nomégestrol a été associée au développement d'une tumeur généralement bénigne de la couche de tissu située entre le cerveau et le crâne (méningiome), en particulier à des doses élevées et pendant une durée prolongée (plusieurs mois à plusieurs années), la fréquence étant rare (voir rubrique 2 "Mises en garde et précautions").

▪ **Produits contenant de faibles doses de CMA (1-2 mg) et de NOMAC (2,5 mg)**

1. Monothérapie à faible dose de CMA (2 mg) :

Résumé des caractéristiques du produit

4.3 Contre-indications

La contre-indication suivante doit être insérée ou révisée comme suit :

- **Existence ou antécédents de méningiomes.**

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le paragraphe suivant doit être inséré ou révisé comme suit :

Méningiome :

Des cas de méningiomes (simples et multiples) ont été rapportés lors de l'utilisation d'acétate de chlormadinone, en particulier à des doses élevées et pendant une durée prolongée (plusieurs années). Les patientes doivent faire l'objet d'une surveillance pour détecter les signes et symptômes de méningiomes conformément à la pratique clinique. Si un méningiome est diagnostiqué chez une patiente, tout traitement contenant de l'acétate de chlormadinone doit être arrêté, par mesure de précaution.

Certaines données montrent que le risque de méningiome peut diminuer après l'arrêt du traitement par l'acétate de chlormadinone.

Notice

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre X

Ne prenez jamais X

Le libellé suivant doit être ajouté ou révisé comme suit :

- Si vous avez un méningiome ou si l'on vous a déjà diagnostiqué un méningiome (une tumeur généralement bénigne de la couche de tissu située entre le cerveau et le crâne).

Avertissements et précautions

La formulation suivante doit être ajoutée :

L'utilisation de l'acétate de chlormadinone a été associée au développement d'une tumeur généralement bénigne de la couche de tissu située entre le cerveau et le crâne (méningiome). Le risque augmente en particulier lorsque vous l'utilisez à des doses élevées pendant une longue durée (plusieurs années). Si un méningiome vous est diagnostiqué, votre médecin arrêtera votre traitement par <Nom inventé> (voir rubrique "Ne pas

prendre..."). Si vous remarquez des symptômes tels que des modifications de la vision (par exemple, vision double ou floue), une perte d'audition ou des bourdonnements d'oreilles, une perte d'odorat, des maux de tête qui s'aggravent avec le temps, des pertes de mémoire, des crises convulsives, une faiblesse dans les bras ou les jambes, vous devez en informer immédiatement votre médecin.

2. CMA à faible dose (1 et 2 mg) - en association avec l'éthinylestradiol :

Résumé des caractéristiques du produit

4.3 Contre-indications

La phrase suivante doit être insérée :

- **Existence ou antécédents de méningiomes.**

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Un avertissement doit être ajouté comme suit :

Méningiome :

Des cas de méningiomes (simples et multiples) ont été rapportés lors de l'utilisation d'acétate de chlormadinone, en particulier à des doses élevées et pendant une durée prolongée (plusieurs années). Les patientes doivent faire l'objet d'une surveillance pour détecter les signes et symptômes de méningiomes conformément à la pratique clinique. Si un méningiome est diagnostiqué chez une patiente, tout traitement contenant de l'acétate de chlormadinone doit être arrêté, par mesure de précaution.

Certaines données montrent que le risque de méningiome peut diminuer après l'arrêt du traitement par l'acétate de chlormadinone.

Notice

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre X

Ne prenez jamais X

La formulation suivante doit être ajoutée :

- Si vous avez un méningiome ou si l'on vous a déjà diagnostiqué un méningiome (une tumeur généralement bénigne de la couche de tissu située entre le cerveau et le crâne).

Avertissements et précautions

La formulation suivante doit être ajoutée :

L'utilisation de l'acétate de chlormadinone a été associée au développement d'une tumeur généralement bénigne de la couche de tissu située entre le cerveau et le crâne (méningiome). Le risque augmente en particulier lorsque vous l'utilisez à des doses élevées pendant une longue durée (plusieurs années). Si un méningiome vous est diagnostiqué, votre médecin arrêtera votre traitement par <Nom inventé> (voir rubrique "Ne pas prendre..."). Si vous remarquez des symptômes tels que des modifications de la vision (par exemple, vision double ou floue), une perte d'audition ou des bourdonnements d'oreilles, une perte d'odorat, des maux de tête qui s'aggravent avec le temps, des pertes de mémoire, des crises convulsives, une faiblesse dans les bras ou les jambes, vous devez en informer immédiatement votre médecin.

2.1. NOMAC à faible dose (2,5 mg) - en association avec l'estradiol :

Résumé des caractéristiques du produit :

4.3 Contre-indications

Les contre-indications doivent être mises à jour comme suit :

- **Existence ou antécédents de méningiomes.**

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'avertissement doit être mis à jour comme suit :

Méningiome :

Des cas de méningiomes (simples et multiples) ont été rapportés lors de l'utilisation d'acétate de nomegestrol, en particulier à des doses élevées et pendant une durée prolongée (plusieurs années). Les patientes doivent faire l'objet d'une surveillance pour détecter les signes et symptômes de méningiomes conformément à la pratique clinique. Si un méningiome est diagnostiqué chez une patiente, tout traitement contenant de l'acétate de nomegestrol doit être arrêté, par mesure de précaution.

Certaines données montrent que le risque de méningiome peut diminuer après l'arrêt du traitement par acétate de nomegestrol.

Notice

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre X

Ne prenez jamais X

La formulation doit être revue comme suit :

- Si vous avez un méningiome ou si l'on vous a déjà diagnostiqué un méningiome (une tumeur généralement bénigne de la couche de tissu située entre le cerveau et le crâne).

Avertissements et précautions

Les mises en garde et les précautions doivent être passées en revue comme suit :

L'utilisation de l'acétate de nomegestrol a été associée au développement d'une tumeur généralement bénigne de la couche de tissu située entre le cerveau et le crâne (méningiome). Le risque augmente en particulier lorsque vous l'utilisez à des doses élevées pendant une longue durée (plusieurs années). Si un méningiome vous est diagnostiqué, votre médecin arrêtera votre traitement par <Nom inventé> (voir rubrique "Ne pas prendre..."). Si vous remarquez des symptômes tels que des modifications de la vision (par exemple, vision double ou floue), une perte d'audition ou des bourdonnements d'oreilles, une perte d'odorat, des maux de tête qui s'aggravent avec le temps, des pertes de mémoire, des crises convulsives, une faiblesse dans les bras ou les jambes, vous devez en informer immédiatement votre médecin.