

DECISION

DU :

portant autorisation de mise sur le marché du médicament

CHLORMADINONE TEVA 10 mg, comprimé

LE DIRECTEUR GENERAL DE L'AGENCE FRANÇAISE DE SECURITE SANITAIRE DES
PRODUITS DE SANTE

Vu le code de la santé publique, cinquième partie, notamment les articles, L.5121-1, L.5121-8, L.5121-9, L.5121-10, L.5121-5, R.5115-7, R.5128 à R.5141, R.5143-8

Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché présentée par :

TEVA CLASSICS

le 31 octobre 2003

Vu l'avis de la Commission mentionnée aux articles R.5140 et R.5141 du code de la santé publique

DECIDE

Article 1er

L'autorisation de mise sur le marché prévue à l'article L.5121-8 du code de la santé publique est octroyée au médicament :

CHLORMADINONE TEVA 10 mg, comprimé

de

TEVA CLASSICS

Immeuble Palatin 1

1 cours du Triangle

92936 PARIS LA DEFENSE CEDEX

dont le résumé des caractéristiques figure à l'annexe I de la présente décision.

Article 2

L'autorisation de mise sur le marché concernant le médicament mentionné à l'article 1er est subordonnée au respect des conditions de fabrication et de contrôle mentionnées à l'article R.5129 du code de la santé publique et approuvées par la présente décision et le cas échéant au respect des conditions d'importation mentionnées à l'article R.5115-7 du même code.

Article 3

L'autorisation de mise sur le marché relative au médicament mentionné à l'article 1er est subordonnée au respect des conditions de l'annexe II de la présente décision.

Article 4

L'information destinée aux professionnels de santé doit être conforme aux dispositions de l'annexe I de la présente décision.

L'étiquetage et la notice concernant le médicament mentionné à l'article 1er doivent être conformes aux annexes III A et III B.

Article 5

La validité de cette autorisation est de cinq années à compter de la date de notification de la présente décision. Elle est renouvelable dans les conditions prévues à l'article R.5137 du code de la santé publique.

Article 6

Cette autorisation est délivrée sans préjudice du droit relatif à la protection de la propriété industrielle et commerciale. Toutefois, la commercialisation de cette spécialité générique ne peut intervenir qu'après l'expiration des droits de propriété intellectuelle qui s'attachent à la spécialité de référence.

Article 7

Cette spécialité est un générique de LUTERAN 10 mg, comprimé.
--

Article 8

La date de commercialisation du médicament mentionné à l'article 1er doit être communiquée sans délai à l'Afssaps par l'établissement pharmaceutique exploitant. Celui-ci doit informer immédiatement l'Afssaps de toute action engagée pour en suspendre la commercialisation, le retirer du marché ou en retirer un lot déterminé. Il doit en indiquer la raison si celle-ci concerne l'efficacité du médicament ou produit ou la protection de la santé publique.

Article 9

Le directeur de la Direction de l'Evaluation des Médicaments et des Produits Biologiques est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée par extrait au journal officiel de la République Française avec la mention des numéros suivants :

Code identifiant de spécialité :

- CIS 6 405 346 0

Code identifiant de présentation :

- 365 617-8 : 10 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
- 365 618-4 : 12 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
- 365 619-0 : 24 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

Fait à Saint-Denis, le

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CHLORMADINONE TEVA 10 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Acétate de chlormadinone 10 mg

Pour un comprimé.

Pour les excipients, voir 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Troubles liés à une insuffisance lutéale : dysménorrhées, irrégularités menstruelles, syndrome prémenstruel, mastodynies.
- En association avec un estrogène, traitement de la ménopause confirmée.

4.2. Posologie et mode d'administration

Troubles liés à une insuffisance en progestérone du corps jaune : 1 comprimé par jour, du 16^{ème} au 25^{ème} jour du cycle inclus.

Cycle artificiel en association avec un estrogène (ménopause confirmée) : En règle général, 1 comprimé par jour, pendant les 12 derniers jours de traitement estrogénique. Selon l'estrogénothérapie utilisée, le progestatif sera utilisé durant les 12 à 14 derniers jours de traitement estrogénique, à raison d'un comprimé par jour.

4.3. Contre-indications

Ce médicament ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à l'un des constituants de ce médicament,
- Accidents thromboemboliques en évolution,
- Altérations graves de la fonction hépatique,
- Hémorragies génitales non diagnostiquées.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Mises en garde

Ce médicament n'est pas indiqué pendant la grossesse.

Bien qu'aucun risque thromboembolique ni métabolique n'ait jamais été observé sous traitement, il ne peut être totalement écarté.

L'efficacité antigonadotrope n'a pas été établie lors de l'administration de 10 mg par 24 heures en une prise.

La thérapeutique doit être interrompue en cas de survenue insolite des troubles suivants :

- troubles oculaires, tels que perte de la vision unilatérale, diplopie, scotomes, lésions vasculaires de la rétine,
- accidents thrombo-emboliques,
- céphalées importantes.

En cas d'antécédents ou de facteurs de risques thromboemboliques, la prescription de ce médicament sera discutée en fonction de chaque cas et l'avis d'un spécialiste pourra être demandé.

En raison de la présence de saccharose, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en sucrase-isomaltase.

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

Précautions d'emploi

En cas d'hémorragies utérines, il convient de ne pas prescrire ce traitement, avant d'avoir vérifié le diagnostic.

En cas de métrorragies sous traitement hormonal substitutif, la vérification de l'absence d'une pathologie organique s'impose. En l'absence de lésion, une adaptation de la posologie de l'estrogène ou de la séquence du progestatif peut s'avérer nécessaire.

Avant le début du traitement, le médecin doit s'assurer de l'absence d'adénocarcinome du sein ou de l'endomètre.

Une prudence d'utilisation s'impose en cas d'antécédents d'accident vasculaire cérébral, d'infarctus du myocarde, d'hypertension artérielle sévère ou de diabète.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Inducteurs enzymatiques : antiépileptiques (phénobarbital, phénytoïne, primidone, carbamazépine), rifabutine, rifampicine, griséofulvine

Ces médicaments diminuent l'efficacité du progestatif par induction enzymatique.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du progestatif pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Les résultats de nombreuses études épidémiologiques permettent d'écarter, à ce jour, un risque malformatif (urogénital ou autre) des estroprogestatifs administrés au début de la grossesse alors que celle-ci n'est pas connue.

Les risques portant sur la différenciation sexuelle du fœtus (en particulier féminin), risques décrits avec d'anciens progestatifs très androgénomimétiques, n'ont pas lieu d'être extrapolés aux progestatifs récents, nettement moins, voire non androgénomimétiques (comme celui qui est utilisé dans cette spécialité).

Allaitement

La prise de ce médicament est déconseillée pendant l'allaitement, en raison du passage des stéroïdes dans le lait maternel.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

- Modifications des règles, aménorrhées, saignements intercurrents.
- Majoration des symptômes fonctionnels en rapport avec une insuffisance veineuse des membres inférieurs.
- Possibilité d'ictère cholestatique et de prurit.
- Exceptionnellement : prise de poids, insomnie, troubles gastro-intestinaux.

4.9. Surdosage

Sans objet.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : PROGESTATIFS, Code ATC : G03DB06.

L'acétate de chlormadinone est un progestatif de synthèse dérivé de la 17 hydroxy-progestérone dont le profil hormonal a les caractéristiques suivantes :

- action lutéomimétique obtenue à une dose 35 fois plus faible que celle de la progestérone naturelle,
- administré à la dose habituelle de 10 mg par jour en 2 prises, action gonadotrope modérée. Comme les autres progestatifs de cette classe, action antiestrogène,
- absence d'effet androgénique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'acétate de chlormadinone est bien absorbé par voie orale. L'étude pharmacocinétique réalisée après administration d'une prise unique indique que le taux plasmatique maximal est atteint entre 2 et 3 heures. La demi-vie d'élimination est en moyenne de 36 heures.

Les données de la pharmacocinétique réalisée chez la femme par voie injectable prouvent l'existence d'un cycle entéro-hépatique.

L'incubation *in vitro* d'acétate de chlormadinone et de microsomes hépatiques humains conduit à la formation d'un métabolite principal 3 β -hydroxylé.

5.3. Données de sécurité précliniques

Sans objet.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Saccharose, polysorbate 80, amidon prégélatinisé, lactose monohydraté, povidone K30, stéarate de magnésium, colorant rose [lactose monohydraté, carmin (E120)].

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10, 12 ou 24 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

6.6. Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

TEVA CLASSICS

Immeuble Palatin 1

1 cours du Triangle

92936 PARIS LA DEFENSE CEDEX

8. PRÉSENTATIONS ET NUMÉROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

- 365 617-8 : 10 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
- 365 618-4 : 12 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
- 365 619-0 : 24 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Liste I.

ANNEXE II

A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS ET NOM ET ADRESSE DU PRODUCTEUR DE SUBSTANCE ACTIVE BIOLOGIQUE

LABORATOIRES MACORS

Rue des Caillottes
ZI Plaine des Isles
89000 AUXERRE

ou

TEVA SANTE

Rue Bellocier
BP 713
89107 SENS CEDEX

B. CONDITIONS LIEES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

B.1. Conditions de prescription et de délivrance

Liste I.

B.2. Autres conditions

Nom du laboratoire de contrôle officiel des médicaments responsable de la libération de lots : sans objet.

C. ENGAGEMENTS DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Sans objet.

D. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE EN EXCIPIENTS

Saccharose
Polysorbate 80
Amidon pré-gélatinisé
Lactose monohydraté
Povidone K30
Stéarate de magnésium
Colorant rose*

Pour un comprimé.

*Colorant rose : lactose monohydraté, carmin (E120).

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CHLORMADINONE TEVA 10 mg, comprimé

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Acétate de chlormadinone 10 mg
Pour un comprimé.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients à effet notoire : lactose, saccharose.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé.

Boîtes de 10, 12 ou 24.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NECESSAIRE

Lire attentivement la notice avant utilisation.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Pas de précautions particulières de conservation.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire/Exploitant

TEVA CLASSICS

Immeuble Palatin 1
1 cours du Triangle
92936 PARIS LA DEFENSE CEDEX

Fabricant

LABORATOIRES MACORS

Rue des Caillottes
ZI Plaine des Isles
89000 AUXERRE

ou

TEVA SANTE

Rue Bellocier
BP 713
89107 SENS CEDEX

12. NUMÉRO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

Médicament autorisé N° :

13. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Liste I.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Sans objet.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CHLORMADINONE TEVA 10 mg, comprimé

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire/Exploitant : TEVA CLASSICS

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMÉRO DE LOT

Lot {numéro}

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
--

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION
--

Sans objet.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Sans objet.

3. DATE DE PÉREMPTION

Sans objet.

4. NUMÉRO DE LOT

Sans objet.

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Sans objet.

ANNEXE III B

NOTICE

[Concerne les médicaments pouvant être obtenus uniquement sur ordonnance :]

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament. Elle contient des informations importantes sur votre traitement.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.

[Dénomination du médicament]

CHLORMADINONE TEVA 10 mg, comprimé

[Liste complète des substances actives et des excipients]

- La substance active est :
Acétate de chlormadinone 10 mg
Pour un comprimé.
- Les autres composants sont :
Saccharose, polysorbate 80, amidon prégélatinisé, lactose monohydraté, povidone K30, stéarate de magnésium, colorant rose [lactose monohydraté, carmin (E120)].

[Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent]

Titulaire/Exploitant

TEVA CLASSICS

Immeuble Palatin 1
1 cours du Triangle
92936 PARIS LA DEFENSE CEDEX

Fabricant

LABORATOIRES MACORS

Rue des Caillottes
ZI Plaine des Isles
89000 AUXERRE

ou

TEVA SANTE

Rue Bellocier
BP 713
89107 SENS CEDEX

1. QU'EST-CE QUE CHLORMADINONE TEVA 10 mg, comprimé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

[Forme pharmaceutique et contenu ; classe pharmacothérapeutique]

Ce médicament se présente sous forme de comprimé. Boîtes de 10, 12 ou 24.

Ce médicament est un progestatif.

[Indications thérapeutiques]

Il est indiqué dans les troubles gynécologiques suivants :

- Irrégularités du cycle,
- Troubles précédant les règles et règles douloureuses,
- Douleurs des seins,
- Ménopause confirmée (en complément avec un traitement estrogénique).

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS NÉCESSAIRES AVANT DE PRENDRE CHLORMADINONE TEVA 10 mg, comprimé ?

[Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament]

Sans objet.

[Contre-indications]

Ne pas prendre CHLORMADINONE TEVA 10 mg, comprimé dans les cas suivants :

- allergie connue à l'un des constituants de ce médicament (voir composition),
- phlébite ou embolie pulmonaire en cours,
- maladies graves du foie,
- saignements génitaux non diagnostiqués.

EN CAS DE DOUTE, IL EST INDISPENSABLE DE DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN.

[Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales]

Prendre des précautions particulières avec CHLORMADINONE TEVA 10 mg, comprimé :

Si des saignements génitaux surviennent sous traitement, en dehors des règles, il faut demander l'avis de votre médecin.

En cas d'apparition de maux de tête importants et inhabituels, de troubles de la vision, ou d'accidents thromboemboliques, il convient d'arrêter le traitement et de consulter votre médecin.

En raison de la présence de saccharose, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en sucrase-isomaltase (maladies métaboliques rares).

En raison de la présence de lactose, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase (maladies métaboliques rares).

Un examen médical complet avant et régulièrement en cours de traitement est conseillé.

Prévenir votre médecin en cas de :

- Antécédents de maladies thromboemboliques,
- Infarctus du myocarde,
- Maladie des seins,
- Maladie vasculaire cérébrale,
- Maladie veineuse,
- Diabète,
- Allaitement.

EN CAS DE DOUTE, IL EST INDISPENSABLE DE DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN.

[Interactions avec les aliments et les boissons]

Sans objet.

[Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement]

Grossesse/Allaitement

Ce médicament n'est pas indiqué pendant la grossesse.

Prévenir votre médecin en cas de grossesse ou d'allaitement.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

[Sportifs]

Sans objet.

[Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines]

Sans objet.

[Liste des excipients à effet notoire]

Liste des excipients à effet notoire : lactose, saccharose.

[Interaction avec d'autres médicaments]

Prise ou utilisation d'autres médicaments :

Veuillez indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, notamment si vous prenez des médicaments antiépileptiques (phénobarbital, phénytoïne, primidone, carbamazépine) ; de la rifabutine, de la rifampicine (antituberculeux); de la griséofulvine (antimycosique), même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance.

3. COMMENT PRENDRE CHLORMADINONE TEVA 10 mg, comprimé ?

[Instructions pour un bon usage]

Sans objet.

[Posologie ; Fréquence d'administration ; Durée du traitement]

Troubles gynécologiques (irrégularité du cycle, troubles précédant les règles et douleurs des règles, douleurs des seins) : 1 comprimé par jour, du 16^{ème} au 25^{ème} jour du cycle inclus.

Ménopause (en complément avec un traitement estrogénique) : 1 comprimé par jour pendant les 12 derniers jours du traitement par estrogène.

La durée de traitement est déterminée par votre médecin.

DANS TOUS LES CAS, SE CONFORMER STRICTEMENT A L'ORDONNANCE DE VOTRE MEDECIN.

Si vous avez l'impression que l'effet de CHLORMADINONE TEVA 10 mg, comprimé est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

[Mode et/ou voie(s) d'administration]

Voie orale.

Les comprimés doivent être avalés avec un verre d'eau.

[Symptômes et instructions en cas de surdosage]

Si vous avez pris plus de CHLORMADINONE TEVA 10 mg, comprimé que vous n'auriez dû : consultez votre médecin ou votre pharmacien.

[Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses]

Si vous oubliez de prendre CHLORMADINONE TEVA 10 mg, comprimé : continuez normalement votre traitement et signalez le à votre médecin.

[Risque de syndrome de sevrage]

Sans objet.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS ?

[Description des effets indésirables]

Comme tous les médicaments, **CHLORMADINONE TEVA 10 mg, comprimé** est susceptible d'avoir des effets indésirables :

- Modification des règles, absence de règles, saignements entre les règles.

Dans certains cas rares, il est possible que surviennent :

- une augmentation des symptômes en rapport avec des troubles veineux des membres inférieurs (jambes lourdes),
- une jaunisse, des démangeaisons.

Exceptionnellement :

- prise de poids,
- troubles gastro-intestinaux,
- troubles du sommeil.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER CHLORMADINONE TEVA 10 mg, comprimé ?

[Conditions de conservation et date de péremption]

Pas de précautions particulières de conservation.

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur la boîte.

[Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration]

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}.