

Saint - Denis, le 06/12/2022

Direction **Direction des autorisations (DA)**
Pôle AMM, modifications, accès précoce et
compassionnel, en lien avec la direction
médicale médicaments 1 (VARAMM1)

Dossier suivi par
Tél +33 (0) 1 55 87
Courriel
CIS 6 768 458 0
NL
Procédure N° APN_6646_E
N° sortant 2022120100304

TEVA SANTE
100-110, ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE
92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX FRANCE

**Référence ANSM à rappeler dans toutes les
correspondances:**
N° Dossier 2022111100045/V31ANAT-2022-11-0025

Madame, Monsieur,

Par lettre datée du 08/11/2022 et reçue le 10/11/2022, vous m'avez adressé, conformément aux dispositions du règlement (CE) n°1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 et des lignes directrices relatives à son application, une demande de modification(s) de type :

- ☒ IA_{IN}
- ☐ IA
- ☐ IB
- ☐ II
- ☐ groupe de modifications

de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité :

CHLORMADINONE TEVA 5 mg, comprimé

concernant :

Type IA_{IN} C.I.1.a : Changement(s) dans le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage ou la notice visant à mettre en œuvre les conclusions d'une procédure de saisine de l'Union - Article 31 de la directive 2001/83/CE concernant les spécialités à base d'acétate de nomégestrol ou d'acétate de chlormadinone (EMA/H/A-31/1510).

Je vous informe qu'une suite favorable est réservée à votre demande et je vous prie de bien vouloir trouver ci-joint, la décision portant modification de l'autorisation de mise sur le marché de votre spécialité.

Toutefois, des modifications mineures ont été apportées à votre proposition d'annexes aux rubriques suivantes :

Dans l'annexe I (résumé des caractéristiques du produit) :

- ☐ 1. Dénomination du médicament
- ☐ 2. Composition qualitative et quantitative
- ☐ 3. Forme pharmaceutique
- ☒ 4.1. Indications thérapeutiques
- ☒ 4.2. Posologie et mode d'administration
- ☐ 4.3. Contre-indications
- ☒ 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
- ☐ 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

- ☐ 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement
- ☐ 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines
- ☒ 4.8. Effets indésirables
- ☐ 4.9. Surdosage
- ☐ 5.1. Propriétés pharmacodynamiques
- ☐ 5.2. Propriétés pharmacocinétiques
- ☐ 5.3. Données de sécurité préclinique
- ☐ 6.1. Liste des excipients
- ☐ 6.2. Incompatibilités
- ☐ 6.3. Durée de conservation
- ☐ 6.4. Précautions particulières de conservation
- ☐ 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur
- ☐ 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation
- ☐ 7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché
- ☐ 8. Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché
- ☐ Conditions de prescription et de délivrance

Dans l'annexe II:

- ☐ A Fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique et fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots
- ☐ B. Conditions ou restrictions de délivrance et d'utilisation
- ☐ C. Autres conditions et obligations de l'autorisation de mise sur le marché
- ☐ D. Conditions ou restrictions en vue d'une utilisation sûre et efficace du médicament
- ☐ E. Obligation spécifique relative aux mesures post-autorisation concernant l'autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles »
- ☐ F. Composition qualitative et quantitative en excipients

Ainsi que les rubriques correspondantes des annexes IIIA (Etiquetage) et IIIB (Notice) section 2.

La présente décision peut faire l'objet d'un recours contentieux devant la juridiction administrative compétente dans un délai de deux mois à compter de sa date de réception. Vous voudrez bien rappeler en objet la référence ANSM dans toutes vos correspondances relatives à ce dossier.

Je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'assurance de ma considération distinguée.

Cheffe du pôle AMM, modifications, accès
précoce et compassionnel, en lien avec la
direction médicale médicaments 1
Direction des autorisations

Références	
NL	CIS
	6 768 458 0

Décision

portant modification de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité :

CHLORMADINONE TEVA 5 mg, comprimé

LA DIRECTRICE GENERALE DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET
DES PRODUITS DE SANTE

Vu le règlement (CE) n°1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires, ainsi que les lignes directrices relatives à son application ;

Vu le code de la santé publique, cinquième partie, notamment les articles L.5121-8, L.5121-20, R.5121-21 et suivants ;

Vu l'autorisation de mise sur le marché octroyée le : 18/08/2004, modifiée ;

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

TEVA SANTE

en date du 08/11/2022

et concernant :

les rubriques du Résumé des Caractéristiques du Produit suivantes :

- ☐ 1. Dénomination du médicament
- ☐ 2. Composition qualitative et quantitative
- ☐ 3. Forme pharmaceutique
- ☒ 4.1. Indications thérapeutiques
- ☒ 4.2. Posologie et mode d'administration
- ☐ 4.3. Contre-indications
- ☒ 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
- ☐ 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
- ☐ 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement
- ☐ 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines
- ☒ 4.8. Effets indésirables
- ☐ 4.9. Surdosage
- ☒ 5.1. Propriétés pharmacodynamiques
- ☐ 5.2. Propriétés pharmacocinétiques
- ☐ 5.3. Données de sécurité préclinique
- ☐ 6.1. Liste des excipients
- ☐ 6.2. Incompatibilités
- ☐ 6.3. Durée de conservation
- ☐ 6.4. Précautions particulières de conservation
- ☐ 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur
- ☐ 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

- ☐ 7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché
- ☐ 8. Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché
- ☐ Conditions de prescription et de délivrance

la ou les rubrique(s) de l'annexe II suivante(s) :

- ☐ A Fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique et fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots
- ☐ B. Conditions ou restrictions de délivrance et d'utilisation
- ☐ C. Autres conditions et obligations de l'autorisation de mise sur le marché
- ☐ D. Conditions ou restrictions en vue d'une utilisation sûre et efficace du médicament
- ☐ E. Obligation spécifique relative aux mesures post-autorisation concernant l'autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles »
- ☐ F. Composition qualitative et quantitative en excipients

Ainsi que les rubriques correspondantes de la Notice et de l'Etiquetage.

Décide

Article 1er

L'autorisation de mise sur le marché de la spécialité **CHLORMADINONE TEVA 5 mg, comprimé de TEVA SANTE** est modifiée.

Article 2

Les informations jointes à la présente décision remplacent les informations correspondantes des annexes de l'autorisation de mise sur le marché en vigueur.

Article 3

La présente décision est notifiée à l'intéressé.

Fait, le 06/12/2022

Cheffe du pôle AMM, modifications, accès
précoce et compassionnel, en lien avec la
direction médicale médicaments 1
Direction des autorisations

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CHLORMADINONE TEVA 5 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Acétate de chlormadinone..... 5 mg

Pour un comprimé.

Excipients à effet notoire : lactose et saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Troubles gynécologiques liés à une insuffisance en progestérone et notamment ceux observés en période préménopausique (irrégularités menstruelles, syndrome prémenstruel, mastodynie...).
- Hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes.
- Endométriose.
- Cycle artificiel en association avec un estrogène.
- Dysménorrhée.

L'utilisation de CHLORMADINONE TEVA 5 mg, comprimé dans les indications susmentionnées est limitée aux situations où d'autres interventions sont considérées comme inappropriées.

4.2. Posologie et mode d'administration

En raison du risque de méningiome, au-delà de la première année de traitement, CHLORMADINONE TEVA 5 mg, comprimé doit être prescrit et dispensé sous réserve du recueil de l'attestation d'information de la patiente qui devra être renouvelée une fois par an (voir rubriques 4.3 et 4.4).

L'intérêt de la prescription doit être réévalué annuellement en tenant compte du rapport bénéfice/risque individuel de chaque patiente et de l'évolution des symptômes. Dans la mesure où le risque de méningiome augmente en fonction de la posologie et de la durée d'utilisation, le traitement par CHLORMADINONE TEVA 5 mg, comprimé doit être limité à la dose efficace la plus faible et à la durée la plus courte.

Posologie

RESERVE A L'ADULTE.

- Troubles liés à une insuffisance en progestérone du corps jaune : 10 mg par jour en une ou deux prises, du 16^{ème} au 25^{ème} jour du cycle inclus.
Dans cette indication, la spécialité à 5 mg ou à 10 mg est la plus adaptée.
- Cycle artificiel en association avec un estrogène : en règle générale, 10 mg par jour pendant les 12 à 14 derniers jours de traitement estrogénique.
Dans cette indication, la spécialité à 5 mg ou à 10 mg est la plus adaptée.
- Hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes : 4 à 10 mg par jour pendant 10 jours du 16^{ème} au 25^{ème} jour.
- Endométriose (traitement continu) : 10 mg par jour.
Dans cette indication, la spécialité à 5 mg ou à 10 mg est la plus adaptée.
- Dysménorrhée : 10 mg par jour en une ou deux prises, du 16^{ème} au 25^{ème} jour du cycle inclus.
Dans cette indication, la spécialité à 5 mg ou à 10 mg est la plus adaptée.

Mode d'administration

Voie orale.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- Accidents thrombo-emboliques en évolution ;
- Altérations graves de la fonction hépatique ;
- Hémorragies génitales non diagnostiquées ;
- Existence ou antécédents de méningiomes (voir rubrique 4.4).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Les études pharmaco-cliniques n'ont pas permis de démontrer un effet anti-gonadotrope complet chez toutes les patientes.

Ce médicament n'est pas indiqué pendant la grossesse.

Bien que des risques métaboliques n'aient jamais été signalés avec CHLORMADINONE TEVA, ils ne peuvent être totalement écartés.

Evènements thromboemboliques

Des cas d'évènements thrombo-emboliques ont été recensés chez des patients recevant un traitement par chlormadinone en monothérapie administré par voie orale.

La prescription et la délivrance de ce médicament doit être examinée avec prudence pour les patients présentant des antécédents d'évènements thrombo-emboliques ou des facteurs de risque. 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.

Anxiété et dépression

L'anxiété et la dépression sont des effets indésirables connus des progestatifs et des cas ont également été recensés chez des patients recevant un traitement par chlormadinone en monothérapie administré par voie orale (voir rubrique 4.8). Il est recommandé aux patients de contacter leur médecin en cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes de dépression, d'anxiété ou de troubles de l'humeur.

Méningiomes

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 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, à savoir : réaliser une imagerie cérébrale par IRM à l'issue de la première année de traitement si celui-ci est poursuivi, afin d'éliminer l'existence d'un méningiome (voir rubrique 4.3). En cas d'antécédent de radiothérapie encéphalique dans l'enfance ou de neurofibromatose de type 2, une IRM est à réaliser dès l'initiation du traitement. Si le traitement est poursuivi pendant plusieurs années, une imagerie cérébrale par IRM devra être réalisée au plus tard 5 ans après la première imagerie, puis tous les 2 ans si l'IRM à 5 ans est normale.

Le prescripteur doit s'assurer que la patiente a été informée des risques de méningiome et de ses symptômes tels que maux de tête, troubles de la vision, du langage, de la mémoire et de l'audition, nausées, vertiges, convulsions, perte de l'odorat et une faiblesse, paralysie.

Le prescripteur doit s'assurer également que la patiente a été informée de la surveillance nécessaire et qu'elle a reconnu avoir compris cette information (au-delà de la première année de traitement, attestation annuelle d'information co-signée par le prescripteur et la patiente).

Si un méningiome est diagnostiqué chez une patiente traitée par CHLORMADINONE TEVA 5 mg, comprimé, tout traitement contenant de l'acétate de chlormadinone devra être arrêté par mesure de précaution et un avis neurochirurgical sera requis (voir rubrique 4.3). Certaines données montrent que le risque de méningiome peut diminuer après l'arrêt du traitement par CHLORMADINONE TEVA 5 mg, comprimé.

Excipients

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient du saccharose. Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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 myocardique, 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 (carbamazépine, efavirenz, fosphénytoïne, névirapine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifabutine, rifampicine)

Diminution de l'efficacité du progestatif. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du traitement hormonal pendant l'administration de l'inducteur et après son arrêt.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Ce médicament n'est pas indiqué pendant la grossesse.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène.

Compte tenu de l'absence d'effet malformatif ou fœtotoxique particulier décrit à ce jour avec ce médicament sur un nombre limité de grossesses, des résultats des nombreuses études épidémiologiques menées avec d'autres progestatifs, et du pouvoir androgénomimétique faible voire inexistant de ce progestatif, un risque malformatif (en particulier virilisation de la petite fille) n'est pas attendu en cas d'administration fortuite en cours de grossesse. Toutefois, des données complémentaires seraient nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

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

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées

Méningiomes (fréquence rare) : (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Affections des organes de reproduction et du sein

Modification des règles, aménorrhées, saignements intercurrents.

Affections vasculaires

Majoration des symptômes fonctionnels en rapport avec une insuffisance veineuse des membres inférieurs ;

Fréquence indéterminée : événements thrombo-emboliques.

Investigations

Exceptionnellement : prise de poids.

Affections gastro-intestinales

Exceptionnellement : troubles gastro-intestinaux.

Affections hépatobiliaires

Cas isolés d'atteintes hépatiques réversibles à l'arrêt du traitement (possibilité d'ictère cholestatique et de prurit).

Affections psychiatriques

Exceptionnellement : insomnie ;

Fréquence indéterminée : dépression, anxiété.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

4.9. Surdosage

Le surdosage peut provoquer des nausées et des vomissements.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : PROGESTATIF, code ATC : G03DB06 (G : Système Génito-urinaire et hormones sexuelles).

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 ;
- comme les autres progestatifs de cette classe, action anti-estrogène ;
- administré à la dose habituelle de 10 mg par jour en 2 prises, action anti-gonadotrope modérée ;
- l'acétate de chlormadinone, administré du 5^{ème} au 25^{ème} jour du cycle à la dose de 10 mg par jour en une seule prise, supprime le pic ovulatoire des gonadotrophines, diminue le taux d'estrogènes circulants et empêche la sécrétion de progestérone. Cependant, l'effet antigonadotrope n'est pas complet chez toutes les patientes ;
- absence d'effet androgénique.

Méningiome

D'après les résultats d'une étude de cohorte épidémiologique française, une association dose cumulée-dépendante entre l'acétate de chlormadinone 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 (828 499) utilisant des comprimés de 2 - 10 mg d'acétate de chlormadinone. 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) et les femmes très faiblement exposées à l'acétate de chlormadinone (dose cumulée ≤ 0,36 g).

Une relation dose cumulée-réponse a été observée.

Dose cumulée d'acétate de chlormadinone	Taux d'incidence (en années-patientes)	HR ajusté (IC à 95%) ^a
Légèrement exposé ($\leq 0,36$ 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.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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.

Distribution

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

Biotransformation

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 préclinique

Sans objet.

6. DONNEES 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

3 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 (PVC/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

TEVA SANTE

100-110 ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE
92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 365 263 1 0 : 10 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 365 264 8 8 : 12 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 365 265 4 9 : 24 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement :

Pour toute antériorité de traitement inférieure à 1 an, la prescription nécessite la mention « traitement inférieur à 1 an » sur l'ordonnance ; la délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié la présence de cette mention.

Pour toute antériorité de traitement supérieure à 1 an, la prescription nécessite la signature annuelle par le médecin et la patiente d'une attestation d'information ; la délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié que l'attestation a été co-signée.

ANNEXE II

A. FABRICANT(S) DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

A.1. Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substances(s) active(s) d'origine biologique

Sans objet.

A.2. Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

LABORATOIRES MACORS

RUE DES CAILLOTES

ZI PLAINE DES ISLES

89000 AUXERRE

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Liste I.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement :

Pour toute antériorité de traitement inférieure à 1 an, la prescription nécessite la mention « traitement inférieur à 1 an » sur l'ordonnance ; la délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié la présence de cette mention.

Pour toute antériorité de traitement supérieure à 1 an, la prescription nécessite la signature annuelle par le médecin et la patiente d'une attestation d'information ; la délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié que l'attestation a été co-signée.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

Le titulaire de l'AMM met à disposition des prescripteurs :

Pour tout traitement, quelle qu'en soit la durée :

- un document d'information à destination des patientes.

Pour tout traitement au-delà d'un an :

- Une attestation annuelle d'information destinée à garantir l'information des patientes traitées par acétate de nomégestrol ou acétate de chlormadinone par leur médecin :

- o des risques de méningiome liés à la prise de ce traitement,
- o des mesures permettant, d'une part, de vérifier l'absence de méningiome au cours du traitement et, d'autre part, de réduire les risques de survenue d'un méningiome au cours du traitement,
- o de la conduite à tenir en cas d'identification d'un méningiome.

Cette attestation doit être co-signée par le médecin prescripteur et par la patiente chaque année au moment du renouvellement du traitement. L'original doit être conservé avec le dossier médical de la patiente et une copie est remise à la patiente.

**E. OBLIGATION SPECIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION
CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ « SOUS
CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES »**

Sans objet.

F. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE EN EXCIPIENTS

Saccharose.....
Polysorbate 80.....
Amidon prégélatinisé.....
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 EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTERIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Emballage extérieur

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CHLORMADINONE TEVA 5 mg, comprimé

Acétate de chlormadinone

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Acétate de chlormadinone..... 5 mg

Pour un comprimé.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient notamment du lactose et du saccharose.

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé.

Boîtes de 10, 12 ou 24.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Pas de précautions particulières de conservation.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

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

Titulaire

TEVA SANTE

100-110 ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE
92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

Exploitant

TEVA SANTE

100-110 ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE
92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement :

Pour toute antériorité de traitement < 1 an, la prescription nécessite la mention « traitement inférieur à 1 an » sur l'ordonnance ; la délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié la présence de cette mention.

Pour toute antériorité de traitement > 1 an, la prescription nécessite la signature annuelle par le médecin et la patiente d'une attestation d'information ; la délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié que l'attestation a été co-signée.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[Se conformer à la décision du 7 mai 2008 prise en application de l'article R. 5121-138 du code de la santé publique publiée au JO du 22 mai 2008]

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC : {numéro}

SN : {numéro}

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

Pictogramme relatif aux effets tératogènes ou foetotoxiques

Le cas échéant, le pictogramme mentionné au III de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique (effets tératogènes ou foetotoxiques) doit être apposé conformément à l'arrêté d'application prévu au même article.

Pictogramme relatif aux effets sur la capacité à conduire

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUEDES

NATURE/TYPE PLAQUETTES / FILMS

Plaquette

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CHLORMADINONE TEVA 5 mg, comprimé

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

TEVA SANTE

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

5. AUTRES

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
--

NATURE/TYPE PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
--

Sans objet.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION
--

Sans objet.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

Sans objet.

4. NUMERO DU LOT

Sans objet.

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Sans objet.

6. AUTRES

Sans objet.

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

CHLORMADINONE TEVA 5 mg, comprimé

Acétate de chlormadinone

Encadré

Pour toute antécédence de traitement supérieure à 1 an, en raison du risque de survenue d'un méningiome, assurez-vous d'avoir lu, compris et signé l'attestation annuelle d'information qui vous est remise par votre médecin avant prescription de CHLORMADINONE TEVA 5 mg, comprimé. Vous devez présenter cette attestation d'information au pharmacien avant toute délivrance du médicament.

Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que CHLORMADINONE TEVA 5 mg, comprimé et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre CHLORMADINONE TEVA 5 mg, comprimé ?
3. Comment prendre CHLORMADINONE TEVA 5 mg, comprimé ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver CHLORMADINONE TEVA 5 mg, comprimé ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. QU'EST-CE QUE CHLORMADINONE TEVA 5 mg, comprimé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique - code ATC : PROGESTATIFS - G03DB06.

Ce médicament est indiqué dans les troubles gynécologiques suivants :

- irrégularités du cycle ;
- troubles précédant les règles et règles douloureuses ;
- douleurs des seins ;
- cycle artificiel en association avec un estrogène ;
- endométriose (présence de muqueuse utérine en dehors de l'utérus) ;
- hémorragies fonctionnelles et saignements en rapport avec des fibromes ;

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE CHLORMADINONE TEVA 5 mg, comprimé ?

Ne prenez jamais CHLORMADINONE TEVA 5 mg, comprimé :

- si vous êtes allergique à l'acétate de chlormadinone ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6 ;
- si vous avez des accidents thrombo-emboliques en cours ;
- si vous avez des maladies graves du foie ;
- si vous avez des saignements génitaux non diagnostiqués.

- 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). Une imagerie du cerveau par IRM est à réaliser à la fin de la première année de traitement si celui-ci est renouvelé. Contactez votre médecin en cas de doute.

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

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre CHLORMADINONE TEVA 5 mg, comprimé.

Ce médicament n'est pas indiqué pendant la grossesse.

En cas d'apparition de maux de tête importants et inhabituels, de troubles de la vision, d'une thrombo-embolie, il convient d'arrêter le traitement et de consulter votre médecin.

Prévenir votre médecin en cas d'antécédents thrombo-emboliques ou de facteur de risque thrombo-embolique.

Contactez votre médecin :

- si vous souffrez d'anxiété ou de dépression ou si vous présentez des troubles de l'humeur, y compris sous la forme de dépression ou d'anxiété, ou que ceux-ci s'aggravent pendant votre traitement par chlormadinone.

Informez votre médecin :

- si vous avez des antécédents de caillots sanguins dans un vaisseau de vos jambes, de vos poumons ou d'autres organes ou si vous présentez d'autres facteurs de risque (par exemple, hypertension, poids élevé/obésité et tabagisme) car, le cas échéant, l'utilisation de chlormadinone doit être examinée avec prudence.

Des cas de caillots sanguins (événements thrombo-emboliques) ont été rapportés lors de l'utilisation de chlormadinone (CMA).

L'utilisation d'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 pendant une durée prolongée (plusieurs mois ou années) (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »).

Une imagerie du cerveau par IRM est à réaliser à la fin de la première année de traitement si celui-ci est renouvelé. Si le traitement est poursuivi pendant plusieurs années, une nouvelle imagerie du cerveau par IRM devra être réalisée au plus tard 5 ans après la première IRM, puis tous les 2 ans si l'IRM à 5 ans est normale, et ce, tant que le traitement est maintenu.

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.

Si un méningiome vous est diagnostiqué, votre médecin arrêtera votre traitement par CHLORMADINONE TEVA 5 mg, comprimé (voir la rubrique « Ne prenez jamais CHLORMADINONE TEVA 5 mg, comprimé ») et un avis neurochirurgical sera requis.

L'intérêt de la prescription doit être réévalué annuellement, en tenant compte du rapport bénéfice/risque individuel de chaque patiente et de l'évolution des symptômes. Dans la mesure où le risque de méningiome augmente en fonction de la posologie et de la durée d'utilisation, les utilisations prolongées et à fortes doses sont à proscrire.

Précautions d'emploi

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

Si des saignements génitaux surviennent sous traitement, en dehors des règles, il faut demander un avis à votre médecin.

Prévenir votre médecin en cas d'antécédents d'infarctus du myocarde, de maladie des seins ou de l'utérus, d'accident vasculaire cérébral, de diabète ou d'hypertension artérielle sévère.

EN CAS DE DOUTE NE PAS HESITER A DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN

Enfants et adolescents

Sans objet.

Autres médicaments et CHLORMADINONE TEVA 5 mg, comprimé

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

CHLORMADINONE TEVA 5 mg, comprimé avec des aliments et boissons

Sans objet.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Ce médicament n'est pas indiqué pendant la grossesse. Ce médicament est déconseillé pendant l'allaitement.

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Sans objet.

CHLORMADINONE TEVA 5 mg, comprimé contient du lactose et du saccharose

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. COMMENT PRENDRE CHLORMADINONE TEVA 5 mg, comprimé ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

RESERVE A L'ADULTE

- Troubles gynécologiques (irrégularité du cycle, troubles précédant les règles et douleurs des règles, douleurs des seins) : 10 mg par jour en 1 ou 2 prises du 16^{ème} au 25^{ème} jour du cycle inclus.
Dans cette indication, la spécialité à 5 mg ou à 10 mg est la plus adaptée.
- Cycle artificiel en association avec un estrogène 10 mg par jour pendant les 12 à 14 derniers jours du traitement par estrogène.
Dans cette indication, la spécialité à 5 mg ou à 10 mg est la plus adaptée.
- Hémorragies fonctionnelles et saignements en rapport avec des fibromes : 4 à 10 mg par jour pendant 10 jours du 16^{ème} au 25^{ème} jour du cycle.
- Endométriose (traitement continu) : 10 mg par jour.
Dans cette indication, la spécialité à 5 mg ou à 10 mg est la plus adaptée.

Toutefois, la durée du traitement peut être modifiée par votre médecin.

Voie orale.

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

Utilisation chez les enfants et les adolescents

Sans objet.

Si vous avez pris plus de CHLORMADINONE TEVA 5 mg, comprimé que vous n'auriez dû :

Le surdosage peut provoquer des nausées et des vomissements. Aucun traitement spécifique n'est nécessaire.

En cas de persistance des signes, consultez votre médecin.

Si vous oubliez de prendre CHLORMADINONE TEVA 5 mg, comprimé :

En cas d'oubli de prise d'un comprimé, continuez le traitement normalement en prenant le comprimé suivant le lendemain au moment habituel.

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose simple que vous avez oublié de prendre.

Si vous n'avez pas pris de comprimé plusieurs jours de suite, des saignements irréguliers peuvent apparaître.

En cas de doute, consultez votre médecin.

Si vous arrêtez de prendre CHLORMADINONE TEVA 5 mg, comprimé :

Sans objet.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

- L'utilisation d'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), en particulier à des doses élevées et pendant une durée prolongée (plusieurs mois à plusieurs années), la fréquence étant rare (voir rubrique 2 «Avertissements et précautions»).
- Modification des règles, absence de règles, des saignements vaginaux entre les règles.

Plus rarement, peuvent survenir :

- une aggravation des symptômes en rapport avec des troubles veineux des membres inférieurs (jambes lourdes) ;
- des atteintes hépatiques réversibles (possibilité de jaunisse, démangeaisons) à l'arrêt du traitement.

Exceptionnellement :

- une prise de poids ;
- des troubles gastro-intestinaux ;
- une insomnie.

Fréquence indéterminée :

- dépression, anxiété ;
- caillots sanguins dans un vaisseau (événements thrombo-emboliques).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmière. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER CHLORMADINONE TEVA 5 mg, comprimé ?

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient CHLORMADINONE TEVA 5 mg, comprimé

- La substance active est :
Acétate de chlormadinone 5 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)].

Qu'est-ce que CHLORMADINONE TEVA 5 mg, comprimé et contenu de l'emballage extérieur

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

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

TEVA SANTE

100-110 ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE
92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché

TEVA SANTE

100-110 ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE
92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

Fabricant

LABORATOIRES MACORS

RUE DES CAILLOTES
ZI PLAINE DES ISLES
89000 AUXERRE

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Sans objet.

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

Autres

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).