

Direction médicale des médicaments 1

Dossier suivi par

Tél. : 01 55 87

E-mail :

Direction des autorisations

Dossier suivi par

Tél. : 01.55.87.

Mail

Saint-Denis, le 31/05/2021

A l'attention du Pharmacien Responsable

MYLAN SAS

117, ALLEE DES PARCS

69800 SAINT-PRIEST FRANCE

N/Réf. : NL / 6 590 450 1

N° OTES sortant : 2021052100324

Lettre adressée par courriel avec accusé de réception

Madame, Monsieur,

Je vous prie de bien vouloir trouver ci-joint, la décision portant modification de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de la spécialité pharmaceutique :

CHLORMADINONE MYLAN 5 mg, comprimé,

du fait d'un risque d'effets indésirables à type de méningiome et introduisant de nouvelles conditions de prescription et de délivrance de ce médicament.

La date d'entrée en vigueur de cette décision est fixée au **1^{er} juillet 2021**.

Afin que ces modifications soient portées à la connaissance des professionnels de santé concernés, une communication à leur attention, accompagnée de formulaires d'attestation annuelle d'information et de documents d'information des patientes, doit être diffusée par vos soins selon des modalités fixées par l'ANSM.

En outre, je vous rappelle qu'il est de votre responsabilité de prendre toutes dispositions nécessaires à la mise en œuvre de cette décision dans les plus brefs délais, notamment en ce qui concerne la mise à jour du résumé des caractéristiques du produit (RCP), de la notice et de l'étiquetage, le cas échéant par le biais d'une opération de retraitement des unités en stock et non encore distribuées.

A cet égard, je vous précise qu'un rappel des lots non conformes pourrait, le cas échéant, être demandé par l'ANSM à moyen terme afin de garantir la mise à disposition de conditionnements actualisés aux patientes. De plus amples précisions sur ce sujet vous seront adressées dans le courant du mois de juin 2021.

La présente décision peut faire l'objet d'un recours contentieux devant la juridiction administrative de droit commun compétente dans un délai de deux mois à compter de sa date de réception.

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

Décision

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

CHLORMADINONE MYLAN 5 mg, comprimé,

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

Vu la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ;

Vu le code de la santé publique, cinquième partie, notamment les articles L.5121-8, L.5121-9, R.5121-41-7, R. 5121-47, R. 5121-77, R. 5121-79, R.5121-93 et R. 5121-95;

Vu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de la spécialité précitée ;

Vu les résultats de l'enquête de pharmacovigilance sur les cas de méningiomes rapportés avec tous types de progestatifs, présentés en 2014 ;

Vu les mesures successives mises en œuvre par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) entre 2014 et 2019, en particulier les modifications des AMM et les communications à l'attention des professionnels de santé et des associations de patientes, afin de les informer de ces modifications et du risque potentiel de méningiome sous acétate de nomégestrol (NMG) ou acétate de chlormadinone (ACM) ;

Vu les résultats de l'enquête de pharmacovigilance sur les cas de méningiomes rapportés avec le NMG et l'ACM et présentés en novembre 2019 ;

Vu les résultats des études « *Utilisation prolongée de l'acétate de chlormadinone et risque de méningiome intracrânien : une étude de cohorte à partir des données du SNDS* » et « *Utilisation prolongée de l'acétate de nomégestrol et risque de méningiome intracrânien : une étude de cohorte à partir des données du SNDS* » réalisées par le GIS Epi-Phare, présentés en juin 2020 au comité scientifique temporaire « méningiome » institué auprès de l'ANSM en application de l'article R. 5322-14 du code de la santé publique ;

Vu les recommandations préliminaires rendues par le comité scientifique temporaire « méningiome » en juin 2020 ;

Vu les recommandations de l'ANSM diffusées en janvier 2021 faisant suite aux réunions de ce comité scientifique temporaire ;

Vu la réunion en visioconférence en date du 12 mars 2021, en présence de l'ANSM et de l'ensemble des titulaires d'AMM concernés ;

Vu la lettre de l'ANSM en date du 21 avril 2021 informant le titulaire de l'AMM de son intention de modifier l'AMM de la spécialité précitée et plus précisément les rubriques de l'annexe I (résumé des caractéristiques du produit (RCP)), II et les rubriques correspondantes des annexes IIIA (étiquetage) et IIIB (notice), ainsi que les conditions de prescription et de délivrance ;

Vu les observations du titulaire en date du 6 mai 2021, par lesquelles il ne s'oppose pas à la décision envisagée ;

Considérant le principe général de prééminence de la protection de la santé publique énoncé par le second considérant de la directive 2001/83/CE précitée ;

Considérant que l'exigence d'une évaluation du rapport bénéfice/risques présenté par un médicament – définie comme l'évaluation de ses effets thérapeutiques positifs au regard des risques pour la santé du patient ou la santé publique liés à sa qualité, sa sécurité ou son efficacité – ne vise pas exclusivement l'octroi de l'AMM, mais implique une évaluation continue ;

Considérant que les notions de nocivité et d'effet thérapeutique ne peuvent être examinées qu'en relation réciproque et n'ont de signification relative qu'appréciées en fonction de l'état d'avancement de la science et compte tenu de la destination du médicament ;

Considérant qu'aux termes des articles L. 5121-9 et R. 5121-47 du code de la santé publique, l'AMM peut être modifiée notamment lorsque l'évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament au regard des risques pour la santé du patient ou la santé publique liés à sa qualité, sa sécurité ou son efficacité n'est pas considérée comme favorable (rapport bénéfice/risque défavorable) ;

Considérant qu'aux termes de l'article R. 5121-41-7 du code de la santé publique, dans l'intérêt des malades ou pour tout autre motif de santé publique, l'AMM peut également être modifiée lorsqu'il est nécessaire de la mettre à jour en fonction des connaissances scientifiques ;

Considérant en outre qu'aux termes de l'article R. 5121-77 du code de la santé publique, l'AMM peut classer le médicament dans une des catégories de médicaments soumis à prescription restreinte, notamment dans la catégorie des médicaments nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement eu égard à la gravité des effets indésirables que peut provoquer son emploi ;

Considérant en l'espèce l'évaluation des données disponibles menée par l'agence, dont les résultats exhaustivement développés dans la lettre susmentionnée du 21 avril 2021 adressée dans le cadre de la procédure contradictoire et à laquelle il convient de se reporter, motivent la présente décision dans l'intérêt de la protection de la santé publique et dans la continuité des mesures prises depuis 2014 ;

Considérant en particulier qu'il résulte du risque d'apparition de méningiome, d'une part la nécessité de compléter les rubriques concernées du RCP et de la notice et d'autre part de renforcer les conditions de prescription et de délivrance du médicament afin de réduire ou éviter ce risque. Au vu des données dont l'agence a connaissance à ce jour, les modifications de l'AMM ainsi décidées apparaissent nécessaires afin que la balance bénéfice/risque du médicament demeure favorable ;

Considérant en ce sens que le classement du médicament dans la catégorie des médicaments soumis à surveillance particulière pendant le traitement, telle que définie aux articles R. 5121-93 à R. 5121-95 du code de la santé publique, est ainsi nécessaire compte tenu du risque grave identifié car il permet de subordonner la prescription et la délivrance d'un traitement de plus d'un an, à une attestation annuelle d'information, datée et signée par le médecin prescripteur et la patiente, accompagnée de la remise d'un document d'information des patientes. Un tel outil est en effet de nature à garantir l'information éclairée des patientes et la conduite du traitement dans des conditions optimales de sécurité ;

Considérant qu'il apparaît aujourd'hui nécessaire dans un intérêt de protection de la santé publique, au vu de l'ensemble de ce qui précède et en application des articles précités du code de la santé publique, de modifier les annexes I (RCP), II, IIIA (étiquetage) et IIIB (notice) de l'AMM ;

Décide

Article 1^{er}

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

CHLORMADINONE MYLAN 5 mg, comprimé,

de

MYLAN SAS

est modifiée à compter du 1^{er} juillet 2021.

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

Les nouvelles conditions de prescription et de délivrance relatives à l'attestation d'information entrent en vigueur à compter du 1^{er} juillet 2021 pour toute nouvelle prescription et au plus tard le 1^{er} janvier 2022 pour les traitements en cours à la date de la présente décision.

Article 4

La présente décision est notifiée à l'intéressé.

Fait le 31/05/2021

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CHLORMADINONE MYLAN 5 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Acétate de chlormadinone..... 5 mg

Pour un comprimé.

Excipients à effet notoire : lactose, 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.

4.2. Posologie et mode d'administration

En raison du risque de méningiome, au-delà de la première année de traitement, CHLORMADINONE MYLAN 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, les utilisations prolongées et à fortes doses sont à proscrire.

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.

Population pédiatrique

Sans objet.

Mode d'administration

Voie orale.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés en 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 MYLAN, ils ne peuvent être totalement écartés.

Evènements thromboemboliques

Des cas d'évènements thromboemboliques 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 thromboemboliques 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 en cas d'utilisation prolongée (plusieurs années) de chlormadinone à des doses de 5 mg et plus par jour.

Les patientes doivent faire l'objet d'une surveillance pour le suivi et la détection 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 MYLAN 5 mg, comprimé, le traitement devra être arrêté définitivement et un avis neurochirurgical sera requis (voir rubrique 4.3). Certaines données montrent que le risque de méningiome pourrait diminuer après l'arrêt du traitement par CHLORMADINONE MYLAN 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 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 (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

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 thromboemboliques.

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.

Méningiomes

Des cas de méningiomes simple et multiples ont été rapportés en cas d'utilisation prolongée (plusieurs années) de chlormadinone à des doses de 5 mg et plus par jour (voir rubriques 4.3 et 4.4).

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 : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Le surdosage peut provoquer des nausées et des vomissements.

5. PROPRIETES 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,
- 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 5ème au 25ème 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.

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 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

MYLAN S.A.S.

117, ALLEE DES PARCS
69800 SAINT PRIEST

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

- 34009 363 279 8 6 : 10 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 363 280 6 8 : 12 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 363 281 2 9 : 24 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT 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

ou

MYLAN S.A.S.

117, ALLEE DES PARCS
69800 SAINT PRIEST

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 noméggestrol 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 MARCHE « 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 MYLAN 5 mg, comprimé

Acétate de chlormadinone

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Acétate de chlormadinone..... 5 mg

Pour un comprimé.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients à effet notoire : lactose, 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

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

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

MYLAN S.A.S.
117, ALLEE DES PARCS
69800 SAINT PRIEST

Exploitant

MYLAN S.A.S.
117, ALLEE DES PARCS
69800 SAINT PRIEST

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

Plaquettes (PVC/Aluminium).

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CHLORMADINONE MYLAN 5 mg, comprimé

Acétate de chlormadinone

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

MYLAN S.A.S.

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

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

Classe pharmacothérapeutique : progestatifs - code ATC : G03DB06.

Ce médicament est préconisé 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 MYLAN 5 mg, comprimé ?

Ne prenez jamais CHLORMADINONE MYLAN 5 mg, comprimé :

- si vous êtes allergique à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6,
- en cas d'accidents thrombo-embolique en cours,
- en cas de maladies graves du foie,
- en cas de saignements génitaux non diagnostiqués,

- en cas d'existence ou antécédent de méningiome (tumeur généralement bénigne du tissu situé 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 MYLAN 5 mg, comprimé.

Ce médicament n'est pas indiqué pendant la grossesse.

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,
- 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.

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 thromboemboliques) ont été rapportés lors de l'utilisation de chlormadinone (CMA).

Des cas de méningiomes (tumeurs généralement bénignes du cerveau) ont été rapportés avec CHLORMADINONE MYLAN 5 mg, comprimé (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 troubles de la vision (par exemple une vision double ou floue), une perte d'audition ou un sifflement dans les oreilles, une perte d'odorat, des maux de tête qui s'aggravent au fil du 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 MYLAN 5 mg, comprimé (voir la rubrique « Ne prenez jamais CHLORMADINONE MYLAN 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 MYLAN 5 mg, comprimé

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

CHLORMADINONE MYLAN 5 mg, comprimé avec des aliments, boissons et de l'alcool

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 MYLAN 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 MYLAN 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.

Posologie

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 16ème au 25ème 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 16ème au 25ème jour.

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.

DANS TOUS LES CAS, SE CONFORMER STRICTEMENT A LA PRESCRIPTION MEDICALE.

Utilisation chez les enfants

Sans objet.

Si vous avez pris plus de CHLORMADINONE MYLAN 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 MYLAN 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 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 MYLAN 5 mg, comprimé :

Sans objet.

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.

- 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 thromboemboliques).

Des cas de méningiomes (tumeurs généralement bénignes du cerveau) ont été rapportés en cas d'utilisation prolongée (plusieurs années) de chlormadinone, à des doses de 5mg et plus par jour (voir rubrique « Ne prenez jamais CHLORMADINONE MYLAN 5 mg, comprimé »).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. 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: www.signalement-sante.gouv.fr.

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

5. COMMENT CONSERVER CHLORMADINONE MYLAN 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 MYLAN 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 MYLAN 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

MYLAN S.A.S.
117, ALLEE DES PARCS
69800 SAINT PRIEST

Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché

MYLAN S.A.S.
117, ALLEE DES PARCS
69800 SAINT PRIEST

Fabricant

LABORATOIRES MACORS
RUE DES CAILLOTES
ZI PLAINE DES ISLES
89000 AUXERRE

ou

MYLAN S.A.S.
117, ALLEE DES PARCS
69800 SAINT PRIEST

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).