

Anexo I
Lista de medicamentos autorizados a nivel nacional

Medicamentos autorizados a nível nacional que contêm nomegestrol

Estado-Membro no EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI/Substância ativa + dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Bélgica	Ceres Pharma Nv	Nogest	Nomegestrol Acetate 5mg Tablet	comprimido	via oral
Bélgica	Stragen Nordic A/S	Nomegestrol Stragen	Nomegestrol Acetate 5mg Tablet	comprimido	via oral
Bélgica	Theramex Ireland Limited	Lutenyl	Nomegestrol Acetate 5mg Tablet	comprimido	via oral
Bélgica	Theramex Ireland Limited	Naemis	Estradiol Hemihydrate 1.55mg Tablet Nomegestrol Acetate 3.75mg Tablet, Estradiol Hemihydrate 1.55mg Tablet	comprimido	via oral
França	Arrow Generiques	Nomegestrol Arrow	Nomegestrol Acetate 5mg Tablet	comprimido	via oral
França	Biogaran	Nomegestrol Biogaran	Nomegestrol Acetate 5mg Tablet	comprimido	via oral
França	Eg Labo Laboratoires Eurogenerics	Nomegestrol Eg	Nomegestrol Acetate 5mg Tablet	comprimido	via oral
França	Mylan S.A.S	Nomegestrol Mylan	Nomegestrol Acetate 5mg Tablet	comprimido	via oral
França	Sandoz	Nomegestrol Sandoz	Nomegestrol Acetate 5mg Tablet	comprimido	via oral
França	Theramex Ireland Limited	Lutenyl	Nomegestrol Acetate 3.75mg Tablet	comprimido	via oral
França	Theramex Ireland Limited	Lutenyl	Nomegestrol Acetate 5mg Tablet	comprimido	via oral
França	Theramex Ireland Limited	Naemis	Estradiol Hemihydrate 1.55mg Tablet Nomegestrol Acetate 3.75mg Tablet, Estradiol Hemihydrate 1.55mg Tablet	comprimido	via oral
Itália	Theramex Ireland Limited	Lutenyl	Nomegestrol Acetate 5mg Tablet	comprimido	via oral

Estado-Membro no EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI/Substância ativa + dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Itália	Theramex Ireland Limited	Naemis	Estradiol Hemihydrate 1.55mg Tablet Nomegestrol Acetate 3.75mg Tablet, Estradiol Hemihydrate 1.55mg Tablet	comprimido	via oral
Luxemburgo	Ceres Pharma Nv	Nogest	Nomegestrol Acetate 5mg Tablet	comprimido	via oral
Luxemburgo	Theramex Ireland Limited	Lutenyl	Nomegestrol Acetate 5mg Tablet	comprimido	via oral
Luxemburgo	Theramex Ireland Limited	Naemis	Estradiol Hemihydrate 1.55mg Tablet Nomegestrol Acetate 3.75mg Tablet, Estradiol Hemihydrate 1.55mg Tablet	comprimido	via oral
Polónia	Theramex Ireland Limited	Lutenyl	Nomegestrol Acetate 5mg Tablet	comprimido	via oral
Portugal	Theramex Ireland Limited	Lutenyl	Nomegestrol Acetate 5mg Tablet	comprimido	via oral

Medicamentos autorizados a nível nacional que contêm cloromadinona

Estado-Membro no EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI/Substância ativa + dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Áustria	Dermapharm Gmbh	Madinette	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Áustria	Gedeon Richter Plc.	Balanca	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Áustria	Gedeon Richter Plc.	Belara	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Áustria	Gynial Gmbh	Bilinda Gynial	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Áustria	Kwizda Pharma Gmbh	Delia	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Bélgica	Ceres Pharma Nv	Helen	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Bélgica	Gedeon Richter Plc.	Bellina	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Bélgica	S.A. Meda Pharma N.V.	Orchidea	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Bulgária	Gedeon Richter Plc.	Белара 21+7	Chlormadinone Acetate 2mg, Ethinylestradiol 0.03mg Lactose Monohydrate 94.44mg	comprimido revestido por película	via oral
Croácia	Gedeon Richter Plc.	Belara	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Croácia	Mibe Pharmaceuticals D.O.O.	Estal	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral

Estado-Membro no EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI/Substância ativa + dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Chéquia	Aristo Pharma GmbH (Art 57)	Clormetin	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Chéquia	Exeltis Czech S.R.O.	Lydely	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Chéquia	Gedeon Richter Plc.	Belara	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Chéquia	Heaton K.S.	Flaya	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 30µg Tablet	comprimido revestido	via oral
Chéquia	Stada Arzneimittel Ag	Bonissa	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Estónia	Uab Exeltis Baltics	Clormetin	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol Ph. Eur. 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	oral
França	Gedeon Richter Plc.	Belara	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
França	Gedeon Richter Plc.	Belaracontinú	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet Lactose Monohydrate 97.3mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
França	Mylan S.A.S	Chlormadinone Mylan	Chlormadinone Acetate 10mg Tablet	comprimido	via oral
França	Mylan S.A.S	Chlormadinone Mylan	Chlormadinone Acetate 5mg Tablet	comprimido	via oral
França	Sandoz	Chlormadinone Sandoz	Chlormadinone Acetate 10mg Tablet	comprimido	via oral
França	Sandoz	Chlormadinone Sandoz	Chlormadinone Acetate 5mg Tablet	comprimido	via oral

Estado-Membro no EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI/Substância ativa + dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
França	Sanofi-Aventis France	Luteran	Chlormadinone Acetate 10mg Tablet	comprimido	via oral
França	Sanofi-Aventis France	Luteran	Chlormadinone Acetate 5mg Tablet	comprimido	via oral
França	Teva Santé	Chlormadinone Teva	Chlormadinone Acetate 10mg Tablet	comprimido	via oral
França	Teva Santé	Chlormadinone Teva	Chlormadinone Acetate 5mg Tablet	comprimido	via oral
Alemanha	Acis Arzneimittel Gmbh	Madinance	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Alemanha	Aliud Pharma Gmbh	Bonita	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Alemanha	Aristo Pharma Gmbh (Art 57)	Lilia	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Alemanha	Besins Healthcare Germany Gmbh	Minette	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Alemanha	Gedeon Richter Plc.	Balanca	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Alemanha	Gedeon Richter Plc.	Belara	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Alemanha	Gedeon Richter Plc.	Belara 21+7	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet Lactose Monohydrate 97.3mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Alemanha	Gedeon Richter Plc.	Chariva	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral

Estado-Membro no EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI/Substância ativa + dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Alemanha	Gedeon Richter Plc.	Chariva 21+7	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet Lactose Monohydrate 97.3mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Alemanha	Gedeon Richter Plc.	Ethinylestradiol/Chlormadinonacetat 21+7 Richter	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet Lactose Monohydrate 94.44mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Alemanha	Gedeon Richter Plc.	Ethinylestradiol/Chlormadinonacetat Richter	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Alemanha	Gedeon Richter Plc.	Neo-Eunomin	Chlormadinone Acetate 1mg Tablet, Ethinylestradiol 0.05mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Alemanha	Gedeon Richter Plc.	Neo-Eunomin	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.05mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Alemanha	Hexal Ag	Mona	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Alemanha	Hormosan Pharma Gmbh	Solera	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Alemanha	Jenapharm Gmbh & Co Kg	Chlormadinon Jenapharm	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet	comprimido	via oral
Alemanha	Jenapharm Gmbh & Co Kg	Enriqa	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Alemanha	Meda Pharma Gmbh & Co. Kg	Bellissima	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Alemanha	Meda Pharma Gmbh & Co. Kg	Bellissima 21+7	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Alemanha	Mibe Gmbh Arzneimittel	Madinette	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral

Estado-Membro no EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI/Substância ativa + dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Alemanha	Mylan Germany Gmbh	Lisette	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Alemanha	Puren Pharma Gmbh & Co. Kg	Angiletta	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Alemanha	Stadapharm Gmbh	Pink Luna	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Alemanha	Zentiva Pharma Gmbh	Chloee	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Grécia	Elpen Pharmaceutical Co. Inc.	Labous	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Hungria	Gedeon Richter Plc.	Belara	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Itália	Gedeon Richter Plc.	Belara	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Itália	Gedeon Richter Plc.	Lybella	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Itália	Mylan S.P.A.	Mytulip	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Itália	Sandoz S.P.A.	Eve	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Letónia	Gedeon Richter Plc.	Belara	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Letónia	Uab Exeltis Baltics	Clormetin	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol Ph. Eur. 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	oral

Estado-Membro no EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI/Substância ativa + dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Lituânia	Gedeon Richter Plc.	Belara	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 30µg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Luxemburgo	Ceres Pharma Nv	Helen	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Luxemburgo	Gedeon Richter Plc.	Bellina	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Luxemburgo	Meda Pharma Gmbh & Co. Kg	Bellissima	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Polónia	Actavis Group Ptc Ehf.	Angiletta	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Polónia	Exeltis Poland Sp. Z O.O.	Clormetin	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Polónia	Gedeon Richter Polska Sp. Z. O.O.	Belara	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Polónia	Sun-Farm Sp. Z.O.O.	Madinette	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Polónia	Symphar Sp. Z O.O.	Symbella	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Portugal	Gedeon Richter Plc.	Belara	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Portugal	Gedeon Richter Plc.	Chariva	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Portugal	Gedeon Richter Plc.	Libeli	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral

Estado-Membro no EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI/Substância ativa + dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Portugal	Itf Farmahealth, Produtos Farmacêuticos, Lda	Clarissa	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Portugal	Laboratorios León Farma, S.A.	Bonae	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Roménia	Gedeon Richter România S.A.	Belara	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Roménia	Gedeon Richter România S.A.	Belara Continu	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet Lactose Monohydrate 97.32mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Eslováquia	Exeltis Slovakia	Lydely	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Eslováquia	Gedeon Richter Plc.	Belara	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Eslováquia	Stada Arzneimittel Ag	Belissa	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Eslovénia	Gedeon Richter Plc.	Belara	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Espanha	Aristo Pharma Iberia, S.L.	Clormadinona/Etinilestradiol Aristo	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Espanha	Brill Pharma, S.L.	Elynor	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Espanha	Gedeon Richter Plc.	Balianca	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Espanha	Gedeon Richter Plc.	Balianca Diario	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet Lactose Monohydrate 97.3mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral

Estado-Membro no EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI/Substância ativa + dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Espanha	Gedeon Richter Plc.	Belara	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Espanha	Gedeon Richter Plc.	Belara Diario	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet Lactose Monohydrate 97.3mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Espanha	Laboratorio Stada, S.L.	Clormadinona/Etinilest radiol Stadafarma	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral
Espanha	Laboratorio Stada, S.L.	Etinilestradiol/Clormad inona Stada	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	comprimido revestido por película	via oral

Anexo II
Conclusões científicas

Conclusões científicas

O acetato de nomegestrol (NOMAC) e o acetato de cloromadinona (CMA) são ambos derivados da progestina com efeitos antigonadotróficos. Ambas as progestinas têm atividade antiestrogénica adicional, mas também antiandrogénica. A sua atividade antiandrogénica demonstrou ser de 30 % (CMA) e 90 % (NOMAC), em comparação com o acetato de ciproterona (CPA), que foi definido como a progestina antiandrogénica de referência com uma atividade antiandrogénica de 100 % em ratos castrados tratados com androgénios (Kuhl 2005).

As indicações aprovadas para o acetato de nomegestrol e o acetato de cloromadinona em monoterapia ou em associação com estradiol ou etinilestradiol diferem entre as diferentes dosagens e entre os diferentes países. No geral, são indicados para perturbações ginecológicas e menstruais, terapêutica hormonal de substituição e, em doses mais baixas, contraceção hormonal.

O meningioma é um tumor cerebral raro que se forma a partir das meninges. Embora a maioria dos meningiomas sejam tumores benignos, a sua localização intracraniana pode levar a consequências graves e potencialmente letais. As mulheres têm uma probabilidade aproximadamente duas vezes maior de desenvolver meningioma do que os homens, sugerindo um papel das hormonas sexuais na fisiopatologia.

O risco de meningioma associado à utilização do acetato de nomegestrol é conhecido desde 2018. Com efeito, este risco foi posteriormente discutido durante a avaliação PSUSA (PSUSA/00002181/201801) abrangendo os medicamentos que contêm nomegestrol em monoterapia e adicionado à informação do medicamento (IM). Entretanto, algumas publicações notificaram relatórios de casos de regressão do meningioma após a descontinuação do nomegestrol, sugerindo um papel hormonal/progestínico do medicamento no crescimento destes tumores. Além disso, o risco foi discutido durante a avaliação PSUSA do nomegestrol em associação com estradiol (PSUSA/00002182/201801), o que levou a alterações na IM para recomendar a monitorização atenta dos meningiomas quando estes medicamentos são utilizados como terapêutica hormonal de substituição (THS). A IM do Zoely foi alterada para refletir este risco.

Relativamente aos medicamentos que contêm acetato de cloromadinona, foi observado um aumento dos relatórios de casos de meningiomas em França em 2019, tendo sido implementadas medidas de minimização do risco (MMR) adicionais a nível nacional, incluindo alterações da IM de todos os medicamentos que contêm cloromadinona 5 mg e 10 mg para refletir o risco de meningioma.

Para clarificar melhor a relação entre o acetato de cloromadinona ou o acetato de nomegestrol e o risco de meningioma, foram realizados dois estudos farmacoepidemiológicos pelo grupo francês EPI-PHARE (Nguyen *et al.* 2021), com base nos dados do SNDS (Système national des données de santé – Sistema Nacional de Dados de Saúde francês). Os resultados sugeriram um aumento do risco de meningiomas, dependendo da dose e da duração do tratamento com acetato de nomegestrol ou acetato de cloromadinona.

Por conseguinte, em 22 de setembro de 2021, a autoridade nacional competente francesa (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) iniciou uma consulta ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE resultante dos dados de farmacovigilância e solicitou ao PRAC que avaliasse o impacto das preocupações *supra* na relação benefício-risco dos medicamentos que contêm acetato de nomegestrol e dos medicamentos que contêm acetato de cloromadinona e que emitisse uma recomendação sobre se as autorizações de introdução no mercado pertinentes devem ser mantidas, alteradas, suspensas ou revogadas.

O PRAC adotou uma recomendação, em 7 de julho de 2022, que foi em seguida analisada pelo CHMP, em conformidade com o artigo 107.º-K da Diretiva 2001/83/CE.

Resumo da avaliação científica pelo PRAC

A eficácia do acetato de cloromadinona ou do acetato de nomegestrol, também em associação com etinilestradiol ou estradiol, nas suas indicações autorizadas, foi avaliada no momento da autorização nos procedimentos nacionais e centralizados do pedido de AIM, e considera-se estabelecida.

Os dois estudos de coorte recentes de Nguyen *et al.* (2021), que visaram avaliar o impacto na vida real da utilização prolongada de CMA ou NOMAC no risco de meningioma em mulheres, acrescentam ao conhecimento atual dados bem definidos, estruturados e a longo prazo com base em dados administrativos de saúde do SNDS (Système National des Données de Santé), que abrange cerca de 99 % da população francesa. Os resultados mostraram um aumento do risco de meningioma intracraniano após exposição a CMA ou NOMAC com uma dose cumulativa elevada e uma duração de exposição mais longa, com potencial diminuição após a descontinuação do CMA ou do NOMAC. A força de associação, os fortes efeitos dependentes da dose e a redução do risco observada após a descontinuação do tratamento de, pelo menos, um ano, sustentam a associação entre a exposição ao CMA/NOMAC e o aumento do risco de meningiomas.

A análise de casos pós-comercialização aponta igualmente para um aumento do risco de meningioma durante a utilização a longo prazo com medicamentos de dose elevada (CMA 5-10 mg e NOMAC 3,75-5 mg) para diferentes indicações. Para o CMA, a maioria dos casos notificados refere-se à utilização do medicamento na indicação de endometriose. Para o NOMAC, o número mais elevado de casos foi notificado no contexto da utilização não conforme (*off-label*) (contraceção e endometriose), seguido de notificações no tratamento autorizado do leiomioma uterino e da hemorragia menstrual intensa.

Além disso, uma análise EudraVigilance (EV) de casos de meningioma notificados com medicamentos que contêm CMA ou NOMAC recuperou 359 relatórios de casos com medicamentos que contêm CMA e 461 relatórios de casos com medicamentos que contêm NOMAC, quase todos em mulheres, a maioria com idades compreendidas entre os 40 e os 60 anos. Os relatórios de casos decorreram principalmente da França, com um aumento acentuado em 2019. Foram obtidos apenas alguns relatórios de casos com os medicamentos de associação com NOMAC em dose baixa, como o Zoely.

Medicamentos que contêm CMA em dose baixa (1-2 mg) ou NOMAC em dose baixa (2,5 mg)

O risco de meningioma com a utilização de CMA ou NOMAC foi previamente reconhecido e encontra-se atualmente refletido na IM do seguinte modo:

- Medicamentos que contêm CMA em dose baixa em monoterapia: contraindicação em doentes com meningioma ou antecedentes de meningioma.
- Medicamentos de associação com NOMAC em dose baixa: contraindicação em doentes com meningioma ou antecedentes de meningioma e uma advertência sobre o risco de meningioma.

Embora, no âmbito da revisão, não tenha sido possível identificar um aumento do risco especificamente associado à utilização de medicamentos de dose baixa, é importante referir que existem situações em que os doentes podem ser expostos a medicamentos de dose baixa durante um longo período de tempo e, por conseguinte, o risco de meningioma associado a medicamentos de dose baixa é considerado um potencial risco importante. Uma vez que o risco aumenta com o aumento da dose cumulativa, o PRAC considerou que deve ser refletida uma advertência sobre este risco na IM dos medicamentos que contêm CMA em dose baixa (1-2 mg) ou NOMAC em dose baixa (2,5 mg), e que a utilização destes medicamentos deve ser contraindicada em doentes com meningioma ou antecedentes de meningioma. Note-se que, para alguns medicamentos, por exemplo, o Zoely, já estavam refletidos na IM uma contraindicação e uma advertência sobre o risco de meningioma; no entanto, o PRAC recomendou alterações adicionais ao texto previamente acordado para refletir o conhecimento atual e estar em consonância com a classe. Além disso, para medicamentos que contêm CMA ou NOMAC em

dose baixa, deve ser implementado um questionário de seguimento específico (se ainda não estiver estabelecido) para casos de meningiomas, de modo a garantir relatórios de elevada qualidade e facilitar a avaliação da causalidade no futuro. Os elementos-chave deste questionário de seguimento específico foram acordados pelo PRAC.

Medicamentos que contêm CMA em dose elevada (5-10 mg) ou NOMAC em dose elevada (3,75-5 mg)

Embora o meningioma tenha sido notificado apenas como um acontecimento raro com medicamentos que contêm CMA, a relação causal entre o meningioma e os medicamentos que contêm CMA ou NOMAC em dose elevada é considerada estabelecida. Com base nisto, considera-se que a relação benefício-risco para as opções de tratamento com medicamentos que contêm doses elevadas deve ser restringida a situações em que outras intervenções sejam consideradas inadequadas, e o tratamento deve ser restringido à dose mínima eficaz e à menor duração. Adicionalmente, deve ser adicionada à IM uma contraindicação em doentes com meningioma ou antecedentes de meningioma, bem como uma advertência de que os sintomas de meningioma devem ser monitorizados e que o tratamento deve ser interrompido se um doente for diagnosticado com meningioma. Além disso, o PRAC recomendou que a informação sobre os resultados dos dois estudos epidemiológicos de Nguyen *et al.* fosse refletida na informação do medicamento.

Durante a presente revisão, o PRAC considerou a necessidade de recomendar a monitorização por RM dos doentes antes e regularmente durante o curso do tratamento com CMA ou NOMAC. No entanto, tendo em conta a carga sobre doentes individuais e o número muito elevado de RM a realizar para diagnosticar um único caso de meningioma num doente sem quaisquer sintomas devido à baixa incidência de meningioma com a utilização de CMA/NOMAC, o PRAC considerou que esta medida não seria proporcional.

Tendo em conta as conclusões dos estudos de Nguyen *et al.*, os profissionais de saúde devem ser recordados, através de uma comunicação dirigida aos profissionais de saúde (CDPS), da advertência e da contraindicação relativas ao risco de meningioma para todos os medicamentos e ser informados das novas restrições para a utilização de medicamentos que contêm CMA ou NOMAC em dose elevada. A CDPS deve ser divulgada conjuntamente pelos titulares das autorizações de introdução no mercado em cada Estado-Membro. Esta comunicação deve ser distribuída a endocrinologistas, ginecologistas, médicos de clínica geral, sociedades científicas e quaisquer outros grupos-alvo relevantes a definir mais pormenorizadamente a nível nacional.

Por último, o PRAC considerou a necessidade de atividades de farmacovigilância adicionais para avaliar a eficácia das medidas de minimização do risco propostas e foi da opinião de que todos os titulares das autorizações de introdução no mercado devem analisar o comportamento de prescrição e a sensibilização dos prescritores, e avaliar a eficácia das novas MMR introduzidas nos próximos RPS para as respetivas substâncias ativas.

Fundamentos para a recomendação do PRAC

Considerando o seguinte:

- O PRAC teve em conta o procedimento realizado ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE para todos os medicamentos que contêm acetato de cloromadinona e para todos os medicamentos que contêm acetato de nomegestrol.
- O PRAC reviu os dados disponíveis sobre o risco de meningioma durante ou após a utilização de medicamentos que contêm acetato de cloromadinona ou acetato de nomegestrol, isoladamente ou em associação, em particular os estudos epidemiológicos, incluindo os

estudos do seguro de saúde francês (CNAM), bem como os relatórios de casos pós-comercialização e os dados apresentados pelos titulares das autorizações de introdução no mercado.

- O PRAC concluiu, com base nos dados, que o risco absoluto de meningioma causado pelo tratamento com medicamentos que contêm acetato de cloromadinona ou acetato de nomegestrol permanece baixo. No entanto, o risco aumenta com o aumento das doses cumulativas e da duração do tratamento com acetato de cloromadinona ou acetato de nomegestrol. O PRAC observou igualmente que o risco de meningioma pode diminuir após a descontinuação do tratamento.
- Por conseguinte, o PRAC recomendou que o tratamento com medicamentos que contêm doses elevadas de acetato de cloromadinona (5-10 mg) ou acetato de nomegestrol (3,75-5 mg) seja restringido a situações em que os tratamentos ou intervenções alternativos são considerados inadequados. O tratamento deve ser limitado à dose mínima eficaz e à menor duração. Além disso, o Comité recomendou que estes medicamentos de dose elevada sejam contraindicados em doentes com meningioma ou antecedentes de meningioma.
- O PRAC concluiu igualmente que, embora não tenha sido especificamente identificado um aumento do risco de meningioma após a utilização de medicamentos que contêm acetato de cloromadinona ou acetato de nomegestrol em dose baixa, isoladamente ou em associação, importa referir que existem situações em que os doentes podem ser expostos a medicamentos de dose baixa durante um longo período de tempo. Dado que o risco aumenta com o aumento das doses cumulativas de acetato de cloromadinona ou de acetato de nomegestrol, o Comité recomendou que os medicamentos que contêm acetato de cloromadinona em dose baixa (1-2 mg) ou acetato de nomegestrol em dose baixa (2,5 mg) devem também ser contraindicados em doentes com meningioma ou antecedentes de meningioma.
- O Comité recomendou atualizações adicionais à informação do medicamento dos medicamentos que contêm acetato de cloromadinona e dos medicamentos que contêm acetato de nomegestrol, de modo a refletir o conhecimento atual sobre o risco de meningioma.
- O Comité recomendou que todos os titulares das autorizações de introdução no mercado avaliem a eficácia das novas MMR introduzidas nos próximos RPS para as respetivas substâncias ativas.

Face ao acima exposto, o PRAC concluiu que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm acetato de cloromadinona e dos medicamentos que contêm acetato de nomegestrol permanece favorável, sob reserva das alterações à informação do medicamento acima descritas.

Será distribuída uma CDPS a informar os profissionais de saúde sobre as recomendações acima.

Por conseguinte, o Comité recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado dos medicamentos que contêm acetato de cloromadinona e dos medicamentos que contêm acetato de nomegestrol.

Parecer do CHMP

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais do PRAC e com os fundamentos da sua recomendação.

Consequentemente, o CHMP considera que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm nomegestrol e dos medicamentos que contêm cloromadinona permanece favorável, sob reserva das alterações à informação do medicamento e das condições anteriormente descritas.

Por conseguinte, o CHMP recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado dos medicamentos que contêm nomegestrol e dos medicamentos que contêm cloromadinona.

Anexo III

Alterações às secções relevantes da informação do medicamento

Nota:

Esta informação sobre o medicamento é o resultado do procedimento de arbitragem ao qual esta decisão da Comissão se refere.

Esta informação sobre o medicamento poderá ser posteriormente atualizada pelas autoridades competentes do Estado-Membro, em articulação com o Estado-Membro de referência, conforme apropriado, em conformidade com os procedimentos estabelecidos no capítulo 4 do título III da Diretiva 2001/83/CE.

Alterações às secções relevantes da informação do medicamento

Para os produtos relevantes no Anexo I ao parecer do CHMP, a informação existente do medicamento deve ser corrigida (inserção, substituição ou eliminação do texto, conforme apropriado) de modo a refletir a redação acordada, conforme fornecido a seguir.

▪ Medicamentos contendo doses elevadas de ACM (5-10 mg) e ACNOM (3,75-5 mg)

1. Medicamentos com doses elevadas de ACM (5-10 mg) e ACNOM (3,75-5 mg) - monoterapia:

Resumo das características do medicamento

4.1 Indicações terapêuticas

Esta secção deve incluir:

A utilização de [ACM/ACNOM] nas indicações acima mencionadas está limitada às situações em que outras intervenções sejam consideradas inapropriadas.

4.2 Posologia e modo de administração

A posologia deve ser revista da seguinte forma:

O tratamento com [ACM/ACNOM] deve ser limitado à dose eficaz mais baixa e à duração mais curta possível.

4.3 Contraindicações

A seguinte contraindicação deve ser revista da seguinte forma:

- ***Meningioma ou antecedentes de meningioma.***

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Deve ser adicionada uma advertência da seguinte forma:

Meningioma:

Têm sido notificados casos de meningiomas (simples e múltiplos) em associação com a utilização de [ACM/ACNOM], especialmente em doses elevadas e durante períodos prolongados (vários meses ou anos). As doentes devem ser monitorizadas para sinais e sintomas de meningiomas, de acordo com a prática clínica. Se uma doente for diagnosticada com meningioma, qualquer tratamento com [ACM/ACNOM] tem de ser interrompido, como medida de precaução.

Existem algumas evidências de que o risco de meningioma poderá diminuir após a interrupção do tratamento com [ACM/ACNOM].

4.8 Efeitos indesejáveis

A seguinte reação adversa deve ser adicionada ou revista da seguinte forma:

SOC Neoplasias benignas, malignas e não especificadas: meningioma frequência "rara".

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

A seguinte informação deve ser adicionada:

Meningioma

Com base nos resultados de um estudo epidemiológico francês de coorte, foi observada uma associação dependente de dose cumulativa entre [ACM/ACNOM] e meningioma. Este estudo baseou-se em dados da Caixa Nacional de Seguro de Doença francesa (SNDS – Système National des Données de Santé) e incluiu uma população de [ACM: 828.499 / ACNOM: 1.060.779] mulheres que utilizavam comprimidos de [2 - 10 mg de acetato de cloromadinona/3,75 - 5 mg de acetato de nomegestrol]. A incidência de meningioma tratado com cirurgia ou radioterapia foi comparada entre mulheres expostas a [acetato de cloromadinona (dose cumulativa >0,36 g)/acetato de nomegestrol (dose cumulativa >0,15 g)] e mulheres que foram muito ligeiramente expostas a [acetato de cloromadinona (dose cumulativa ≤0,36 g)/ acetato de nomegestrol (dose cumulativa ≤0,15 g)]. Foi observada uma relação entre dose cumulativa e resposta.

[para ACM]

Dose cumulativa de acetato de cloromadinona	Taxa de incidência (em doentes-anos)	RRadj (IC 95%)^a
Ligeiramente exposto (≤0,36 g)	6,8/100.000	Ref.
Exposto a > 0,36 g	18,5/100.000	4,4 [3,4-5,8]
1,44 a 2,88 g	11,3/100.000	2,6 [1,4-4,7]
2,88 a 5,76 g	12,4/100.000	2,5 [1,5-4,2]
5,76 a 8,64 g	23,9/100.000	3,8 [2,3-6,2]
Mais de 8,64 g	47,0/100.000	6,6 [4,8-9,2]

^a Razão de risco (RR) ajustada com base na idade; dose cumulativa e idade consideradas como variáveis dependentes do tempo.

Uma dose cumulativa de 1,44 g, por exemplo, pode corresponder a cerca de 5 meses de tratamento com 10 mg/dia.

[para ACNOM]

Dose cumulativa de acetato de nomegestrol	Taxa de incidência (em doentes-anos)	RRadj (IC 95%)^a
Ligeiramente exposto (≤0,15 g)	7,0/100.000	Ref.
Exposto a > 0,15 g	19,3/100.000	4,5 [3,5-5,7]
1,2 a 3,6 g	17,5/100.000	2,6 [1,8-3,8]
3,6 a 6 g	27,6/100.000	4,2 [2,7-6,6]
Mais de 6 g	91,5/100.000	12,0 [8,8-16,5]

^a Razão de risco (RR) ajustada com base na idade; dose cumulativa e idade consideradas como variáveis dependentes do tempo.

[Doses elevadas de ACNOM 5 mg em monoterapia]:

Uma dose cumulativa de 1,2 g, por exemplo, pode corresponder a 18 meses de tratamento com 5 mg/dia, durante 14 dias por mês.

[Doses elevadas de ACNOM 3,75 mg em monoterapia]:

Uma dose cumulativa de 1,2 g, por exemplo, pode corresponder a 23 meses de tratamento com 3,75 mg/dia, durante 14 dias por mês.

Folheto informativo

2. O que precisa de saber antes de <tomar> <utilizar> X

Não <tome> <utilize> X

A seguinte informação deve ser adicionada:

- Se tem meningioma ou se alguma vez lhe foi diagnosticado um meningioma (um tumor geralmente benigno da camada de tecido entre o cérebro e o crânio).

Advertências e precauções

A seguinte informação deve ser adicionada:

A utilização de [acetato de cloromadinona/acetato de nomegestrol] tem sido associada ao desenvolvimento de um tumor geralmente benigno da camada de tecido entre o cérebro e o crânio (meningioma). O risco aumenta especialmente quando o utiliza durante períodos mais prolongados (vários meses ou anos). Se for diagnosticada com meningioma, o seu médico vai interromper o seu tratamento com <Nome (de fantasia)> (ver secção "Não tome..."). Se notar quaisquer sintomas, tais como alterações na visão (por exemplo, ver a dobrar ou visão desfocada), perda de audição ou zumbidos nos ouvidos, perda do olfato, dores de cabeça que pioram com o passar do tempo, perda de memória, convulsões, fraqueza nos braços ou pernas, tem de informar o seu médico imediatamente.

4: Efeitos indesejáveis possíveis

A seguinte reação adversa deve ser adicionada ou revista da seguinte forma:

A utilização de [acetato de cloromadinona/acetato de nomegestrol] tem sido associada ao desenvolvimento de um tumor geralmente benigno da camada de tecido entre o cérebro e o crânio (meningioma), especialmente em doses elevadas e durante períodos mais prolongados (vários meses ou anos) com a frequência rara (ver secção 2 "Advertências e precauções").

2. Doses elevadas de ACNOM (3,75 mg) - em associação com estradiol:

Resumo das características do medicamento

4.1 Indicações terapêuticas

Esta secção deve ser revista da seguinte forma:

A utilização de acetato de nomegestrol em associação com estradiol nas indicações acima mencionadas está limitada às situações em que outras intervenções sejam consideradas inapropriadas.

4.2 Posologia e modo de administração

A posologia deve ser revista da seguinte forma:

O tratamento deve ser limitado à dose eficaz mais baixa e à duração mais curta possível.

4.3 Contraindicações

A seguinte contraindicação deve ser revista da seguinte forma:

- **Meningioma ou antecedentes de meningioma.**

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Uma advertência deve ser revista da seguinte forma:

Meningioma:

Têm sido notificados casos de meningiomas (simples e múltiplos) em associação com a utilização de acetato de nomegestrol, especialmente em doses elevadas e durante períodos prolongados (vários meses ou anos). As doentes devem ser monitorizadas para sinais e sintomas de meningiomas, de acordo com a prática clínica. Se uma doente for diagnosticada com meningioma, qualquer tratamento contendo acetato de nomegestrol tem de ser interrompido, como medida de precaução. Existem algumas evidências de que o risco de meningioma poderá diminuir após a interrupção do tratamento com acetato de nomegestrol.

4.8 Efeitos indesejáveis

A seguinte reação adversa deve ser revista da seguinte forma:

SOC Neoplasias benignas, malignas e não especificadas: meningioma, frequência "rara".

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

A seguinte informação deve ser adicionada:

Meningioma

Com base nos resultados de um estudo epidemiológico francês de coorte, foi observada uma associação dependente de dose cumulativa entre o acetato de nomegestrol e meningioma. Este estudo baseou-se em dados da Caixa Nacional de Seguro de Doença francesa (SNDS – Système National des Données de Santé) e incluiu uma população de 1.060.779 mulheres que utilizavam comprimidos de 3,75 – 5 mg de acetato de nomegestrol. A incidência de meningioma tratado com cirurgia ou radioterapia foi comparada entre mulheres expostas a acetato de nomegestrol (dose cumulativa >0,15 g) e mulheres que foram muito ligeiramente expostas a acetato de nomegestrol (dose cumulativa ≤0,15 g). Foi demonstrada uma relação entre dose cumulativa e resposta.

Dose cumulativa de acetato de nomegestrol	Taxa de incidência (em doentes-anos)	RRadj (IC 95%)^a
--	---	-----------------------------------

Ligeiramente exposto (≤0,15 g)	7,0/100.000	Ref.
Exposto a > 0,15 g	19,3/100.000	4,5 [3,5-5,7]
1,2 a 3,6 g	17,5/100.000	2,6 [1,8-3,8]
3,6 a 6 g	27,6/100.000	4,2 [2,7-6,6]
Mais de 6 g	91,5/100.000	12,0 [8,8-16,5]

^a Razão de risco (RR) ajustada com base na idade; dose cumulativa e idade consideradas como variáveis dependentes do tempo.

Uma dose cumulativa de 1,2 g, por exemplo, pode corresponder a 23 meses de tratamento com 3,75 mg/dia, durante 14 dias por mês.

Folheto informativo

2. O que precisa de saber antes de <tomar> <utilizar> X

Não <tome> <utilize> X

A seguinte informação deve ser revista:

- Se tem meningioma ou se alguma vez lhe foi diagnosticado um meningioma (um tumor geralmente benigno da camada de tecido entre o cérebro e o crânio).

Advertências e precauções

A seguinte informação deve ser revista:

A utilização de acetato de nomegestrol tem sido associada ao desenvolvimento de um tumor geralmente benigno da camada de tecido entre o cérebro e o crânio (meningioma). O risco aumenta especialmente quando o utiliza em doses elevadas durante períodos mais prolongados (vários meses ou anos). Se for diagnosticada com meningioma, o seu médico vai interromper o seu tratamento com <Nome (de fantasia)> (ver secção "Não tome..."). Se notar quaisquer sintomas, tais como alterações na visão (por exemplo, ver a dobrar ou visão desfocada), perda de audição ou zumbidos nos ouvidos, perda do olfato, dores de cabeça que pioram com o passar do tempo, perda de memória, convulsões, fraqueza nos braços ou pernas, tem de informar o seu médico imediatamente.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

A seguinte reação adversa deve ser adicionada ou revista da seguinte forma:

A utilização de acetato de nomegestrol tem sido associada ao desenvolvimento de um tumor geralmente benigno da camada de tecido entre o cérebro e o crânio (meningioma), especialmente em doses elevadas e durante períodos prolongados (vários meses ou anos) com a frequência rara (ver secção 2 "Advertências e precauções").

- **Medicamentos contendo doses baixas de ACM (1-2 mg) e ACNOM (2,5 mg)**

1. Doses baixas de ACM (2 mg) em monoterapia:

Resumo das características do medicamento

4.3 Contraindicações

A seguinte contraindicação deve ser inserida ou revista da seguinte forma:

- **Meningioma ou antecedentes de meningioma.**

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O seguinte parágrafo deve ser inserido ou revisto da seguinte forma:

Meningioma:

Têm sido notificados casos de meningiomas (simples e múltiplos) em associação com a utilização de acetato de cloromadinona, especialmente em doses elevadas e durante períodos prolongados (vários anos). As doentes devem ser monitorizadas para sinais e sintomas de meningiomas, de acordo com a prática clínica. Se uma doente for diagnosticada com meningioma, qualquer tratamento contendo acetato de cloromadinona tem de ser interrompido, como medida de precaução.

Existem algumas evidências de que o risco de meningioma poderá diminuir após a interrupção do tratamento com acetato de cloromadinona.

Folheto informativo

2. O que precisa de saber antes de <tomar> <utilizar> X

Não <tome> <utilize> X

A seguinte informação deve ser adicionada ou revista da seguinte forma:

- Se tem meningioma ou se alguma vez lhe foi diagnosticado um meningioma (um tumor geralmente benigno da camada de tecido entre o cérebro e o crânio).

Advertências e precauções

A seguinte informação deve ser adicionada:

A utilização de acetato de cloromadinona tem sido associada ao desenvolvimento de um tumor geralmente benigno da camada de tecido entre o cérebro e o crânio (meningioma). O risco aumenta especialmente quando o utiliza em doses elevadas durante períodos mais prolongados (vários anos). Se for diagnosticada com meningioma, o seu médico vai interromper o seu tratamento com <Nome (de fantasia)> (ver secção "Não tome..."). Se notar quaisquer sintomas, tais como alterações na visão (por exemplo, ver a dobrar ou visão desfocada), perda de audição ou zumbidos nos ouvidos, perda do olfato, dores de cabeça que pioram com o passar do tempo, perda de memória, convulsões, fraqueza nos braços ou pernas, tem de informar o seu médico imediatamente.

2. Doses baixas de ACM (1 e 2 mg) - em associação com etinilestradiol:

Resumo das características do medicamento

4.3 Contraindicações

A seguinte frase deve ser inserida:

- **Meningioma ou antecedentes de meningioma.**

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Deve ser adicionada uma advertência da seguinte forma:

Meningioma:

Têm sido notificados casos de meningiomas (simples e múltiplos) em associação com a utilização de acetato de cloromadinona, especialmente em doses elevadas e durante períodos prolongados (vários anos). As doentes devem ser monitorizadas para sinais e sintomas de meningiomas, de acordo com a prática clínica. Se uma doente for diagnosticada com meningioma, qualquer tratamento contendo acetato de cloromadinona tem de ser interrompido, como medida de precaução.

Existem algumas evidências de que o risco de meningioma poderá diminuir após a interrupção do tratamento com acetato de cloromadinona.

Folheto informativo

2. O que precisa de saber antes de <tomar> <utilizar> X

Não <tome> <utilize> X

A seguinte informação deve ser adicionada:

- Se tem meningioma ou se alguma vez lhe foi diagnosticado um meningioma (um tumor geralmente benigno da camada de tecido entre o cérebro e o crânio).

Advertências e precauções

A seguinte informação deve ser adicionada:

A utilização de acetato de cloromadinona tem sido associada ao desenvolvimento de um tumor geralmente benigno da camada de tecido entre o cérebro e o crânio (meningioma). O risco aumenta especialmente quando o utiliza em doses elevadas durante períodos mais prolongados (vários anos). Se for diagnosticada com meningioma, o seu médico vai interromper o seu tratamento com <Nome (de fantasia)> (ver secção "Não tome..."). Se notar quaisquer sintomas, tais como alterações na visão (por exemplo, ver a dobrar ou visão desfocada), perda de audição ou zumbidos nos ouvidos, perda do olfato, dores de cabeça que pioram com o passar do tempo, perda de memória, convulsões, fraqueza nos braços ou pernas, tem de informar o seu médico imediatamente.

3. Doses baixas de ACNOM (2,5 mg) - em associação com estradiol:

Resumo das características do medicamento:

4.3 Contraindicações

A contraindicação deve ser atualizada da seguinte forma:

- **Meningioma ou antecedentes de meningioma.**

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A advertência deve ser atualizada da seguinte forma:

Meningioma:

Têm sido notificados casos de meningiomas (simples e múltiplos) em associação com a utilização de acetato de nomegestrol, especialmente em doses elevadas e durante períodos prolongados (vários anos). As doentes devem ser monitorizadas para sinais e sintomas de meningiomas, de acordo com a prática clínica. Se uma doente for diagnosticada com meningioma, qualquer tratamento contendo acetato de nomegestrol tem de ser interrompido, como medida de precaução.

Existem algumas evidências de que o risco de meningioma poderá diminuir após a interrupção do tratamento com acetato de nomegestrol.

Folheto informativo

2. O que precisa de saber antes de <tomar> <utilizar> X

Não <tome> <utilize> X

A informação deve ser revista da seguinte forma:

- Se tem meningioma ou se alguma vez lhe foi diagnosticado um meningioma (um tumor geralmente benigno da camada de tecido entre o cérebro e o crânio).

Advertências e precauções

As advertências e precauções devem ser revistas da seguinte forma:

A utilização de acetato de nomegestrol tem sido associada ao desenvolvimento de um tumor geralmente benigno da camada de tecido entre o cérebro e o crânio (meningioma). O risco aumenta especialmente quando o utiliza em doses elevadas durante períodos mais prolongados (vários anos). Se for diagnosticada com meningioma, o seu médico vai interromper o seu tratamento com <Nome (de fantasia)> (ver secção "Não tome..."). Se notar quaisquer sintomas, tais como alterações na visão (por exemplo, ver a dobrar ou visão desfocada), perda de audição ou zumbidos nos ouvidos, perda do olfato, dores de cabeça que pioram com o passar do tempo, perda de memória, convulsões, fraqueza nos braços ou pernas, tem de informar o seu médico imediatamente.

Anexo IV
Condições relativas às Autorizações de Introdução no Mercado

Os titulares das autorizações de introdução no mercado devem satisfazer, no calendário indicado, as condições a seguir indicadas, e as autoridades competentes devem garantir o cumprimento do seguinte:

Condições	Data
<p><u>Medicamentos que contêm acetato de nomegestrol em dose baixa (2,5 mg) ou acetato de cloromadinona em dose baixa (1-2 mg)</u></p> <p>Para medicamentos que contêm NOMAC ou CMA em dose baixa, cada titular da AIM deve implementar questionários de seguimento específicos (se ainda não estiverem estabelecidos) contendo os elementos-chave acordados para caracterizar melhor o importante risco potencial de meningioma.</p>	<p>A partir da data de notificação da decisão da Comissão</p>
<p><u>Todos os medicamentos que contêm acetato de nomegestrol ou acetato de cloromadinona</u></p> <p>Cada titular da AIM deve utilizar um sistema de gestão dos riscos descrito num plano de gestão dos riscos (PGR) (se já estiver em vigor um PGR), que deve ser submetido às Autoridades Nacionais Competentes relevantes para avaliação.</p> <p>O PGR deve refletir as medidas adicionais de minimização do risco acordadas para abordar o importante risco identificado/potencial de meningioma.</p>	<p>No prazo de 6 meses após a decisão da Comissão</p>